FACULTE DE MEDECINE DE L'UNIVERSITE DE NANCY
1919-1920 2e Série. No 115

ÉTUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

DE L'INTOXICATION

par le venin des vipères françaises

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 23 Février 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Fernand-Victor HYPOLITE

Né le 18 Août 1888, à Villers-la-Montagne (M.-et-M.).

Examinateurs de la Thèse :

MM. Simon, professeur..... *Président.*
Haushalter, professeur.... *Juges.*
Fruhinsholz, professeur ... *Juges.*
J. Parisot, agrégé..... *Juges.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

ANC. IMPRIMERIE VAGNER, 3, RUE DU MANÈGE

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY
1919-1920 2e Série. N° 115

ÉTUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

DE L'INTOXICATION

par le venin des vipères françaises

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 23 Février 1920

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Fernand-Victor HYPOLITE

Né le 18 Août 1888, à Villers-la-Montagne (M.-et-M.).

Examinateurs de la Thèse :

MM. Simon, professeur..... *Président.*
Haushalter, professeur.... *Juges.*
Fruhinsholz, professeur... *Juges.*
J. Parisot, agrégé..... *Juges.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

ANC. IMPRIMERIE VAGNER, 3, RUE DU MANÈGE

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. E. Meyer, ✲, I ✪.
Assesseur : M. Weiss, O ✲, I ✪.
Doyen honnoraire : M. F. Gross, O ✲, I ✪.
Professeurs honoraires : MM. Beaunis, O ✲, I ✪ ; Nicolas, I ✪ ; Prenant, ✲, I ✪ ; F. Gross, O ✲, I ✪ ; Chrétien, I ✪ ; Herrgott, ✲, I ✪.

Professeurs

Clinique chirurgicale	M. Weiss, ✲, I ✪.
Chimie médicale et toxicologie	M. Garnier, I ✪.
Hygiène	M. Macé, I ✪.
Physiologie	M. E. Meyer, ✲, I ✪.
Clinique médicale	M. Simon, I ✪.
Histoire naturelle médicale	M. Vuillemin, I ✪.
Clinique ophtalmologique	M. Rohmer, I ✪.
Médecine légale	M. P. Parisot, ✲, I ✪.
Clinique des maladies des enfants	M. Haushalter, ✲, I ✪.
Anatomie pathologique	M. Hoche, ✲, I ✪.
Clinique médicale	M. Etienne, I ✪.
Clinique chirurgicale	M. Vautrin, ✲, I ✪.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	M. Spillmann, ✲, I ✪.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	M. Frœlich, ✲, I ✪.
Physique médicale	M. Lambert, I ✪.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. Fruhinsholz, ✲, I ✪.
Histologie	M. Collin, I ✪.
Anatomie descriptive	M. Lucien, ✲, I ✪.

Professeurs-Adjoints

Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. Jacques, ✲, I ✪.
Clinique des voies urinaires	M. André, ✲, I ✪.

Chargés de cours complémentaires

Médecine opératoire	M. Michel, I ✪, agrégé.
Clinique chirurgicale élémentaire (1)	M. Michel, I ✪, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. Paris, ✪.
Clinique des maladies des vieillards	M. Richon, ✲, I ✪, agrégé.
Pathologie interne	M. Richon, ✲, I ✪, agrégé.
Accouchements	M. N...
Clinique des maladies tuberculeuses (1)	M. Perrin, I ✪, agrégé.
Theurapeutique	M. Perrin, I ✪, agrégé.
Clinique des maladies tuberculeuses (1)	M. J. Parisot, ✲, I ✪, agrégé.
Pathologie expérimentale et pathologie générale	M. J. Parisot, ✲, I ✪, agrégé.
Pathologie externe	M. Binet, I ✪, agrégé.
Clinique médicale élémentaire (1)	M. N.
Clinique d'électrothérapie	M. N.

Agrégés en exercice

M. Michel, I ✪.
M. Richon, ✲, I ✪.
M. G. Gross, ✲, I ✪.
M. Robert, I ✪.
M. Busquet, I ✪.
M. Binet, I ✪.
M. Perrin, I ✪.
M. Thiry, ✲, I ✪.
M. Fairise, A ✪.
M. J. Parisot, ✲, I ✪.

Agrégés libres

MM. Remy, A ✪, Février, G O ✲, I ✪.

M. H. Coiffard, I ✪, Secrétaire.
M. Lambert des Cilleuls, ✲ ⛄, I ✪, Secrétaire honoraire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE

DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A MA SŒUR

A MON ONCLE : MAURICE LAMBERT

A TOUS LES MIENS

À MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SIMON

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Nancy.

À MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR HAUSHALTER

Chevalier de la Légion d'honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FRUHINSHOLZ

Chevalier de la Légion d'honneur.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. PARISOT

Chevalier de la Légion d'honneur.

AVANT-PROPOS

A la suite d'un cas d'envenimation vipérique, soigné dans le service de M. le professeur Simon, et d'expériences faites au laboratoire de la clinique par MM. Jacques Parisot, professeur agrégé et Louis Caussade, chef de clinique, M. le professeur agrégé Jacques Parisot, sur notre demande, nous a conseillé d'y trouver la matière de notre thèse inaugurale.

Nous nous sommes efforcés à faire de ce modeste travail une sorte de résumé des connaissances acquises à l'heure actuelle sur l'intoxication par le venin de vipère. Toutefois l'étude de l'envenimation, au point de vue expérimental et symptomatologie clinique étant fort bien étudiée et parfaitement connue présentement, nous avons porté tous nos efforts sur un côté un peu plus obscur et très à l'ordre du jour en tous les domaines de la pathologie, c'est-à-dire sur l'hémolyse par le venin de vipère chez l'homme.

M. le professeur Simon a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse ; nous lui en exprimons toute notre gratitude et gardons profondément gravés en notre esprit ses précieuses leçons.

Que M. le professeur Haushalter, de qui nous fûmes l'externe, soit assuré de notre affectueuse reconnaissance ; nous ne saurions assez dire ce que nous devons à l'enseignement clinique de ce maître vénéré ! Ce nous fut une douce joie de le compter parmi nos juges.

Il nous a été particulièrement agréable d'avoir dans notre jury, M. le professeur Fruhinsholz qui, pendant notre stage d'externe à la Maternité, s'est montré à notre égard d'une attention toute bienveillante ; ses leçons seront pour nous le meilleur des guides dans notre vie médicale ; qu'il reçoive ici l'hommage de notre profonde gratitude.

Les conseils de M. le professeur agrégé Jacques Parisot, nous furent d'un grand secours ; nous lui en adressons nos remerciements les plus sincères. Nous n'oublions pas, qu'en toutes occasions ce maître nous a témoigné sa sympathie et qu'il n'a épargné ni son temps, ni sa peine, pour parfaire notre instruction médicale.

MM. les professeurs Weiss, Etienne, Frœlich, Jacques, Richon, furent nos maîtres dans les hôpitaux ; nous n'oublierons pas leurs savantes leçons.

Nous remercions notre ami, le Dr Caussade, chef de clinique de M. le professeur Simon, qui fut pour nous un collaborateur bien dévoué.

Enfin nous envoyons un amical souvenir, à nos compagnons d'étude et nous nous inclinons devant la mémoire de nos camarades tombés pour la France : les Docteurs Schmidt, Ramu et Roger Weiss.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE GÉNÉRALE DES VENINS

Sommaire

I. **Généralités.** — *Classification zoologique et physiologique des ophidiens. — Glandes venimeuses et appareil d'inoculation.*

II. **Étude des venins en général.** — *Définition. — Constitution chimique. — Réactions chimiques. — Actions des agents chimiques et physiques (chaleur, froid, dialyse, lumière, électricité, radium). — Conservation des venins.*

III. **Actions générales des venins.** — *Actions diastasique, protéolytique, cytôlytique, bactériolytique. — Agglutinine. — Leucolysine. — Hémolysine. — Effets des diastases sur le venin.*

IV. **Réactions générales de l'organisme vis-à-vis des venins.** — *Rôle des globules blancs, hyperleucocytose. — Vaccination. — Immunité. — Sérothérapie. — Anaphylaxie.*

V. **Analogie avec les toxines vermineuses, parasitaires et microbiennes.**

VI. **Étude comparée des effets et de la toxicité des venins.** — *Symptomatologie de l'envenimation par les colubridæ : Action générale neurotoxique, Chute de la pression sanguine, Incoagulabilité du sang. — Mort par paralysie bulbaire du centre respiratoire.*

Symptomatologie de l'envenimation par les viperidæ : Action locale intense, Hémoragies, Chute de la pression artérielle, Coagulation du sang. — Mort par altération du sang.

Facteurs de gravité tenant : au serpent, au sujet mordu.

I. — Généralités

La propriété de secréter une substance toxique, appelée venin, est l'apanage d'un nombre considérable d'organismes dans la série animale ; soit que cette sécrétion, simplement déversée à l'extérieur, ait pour but d'éloigner les ennemis (crapaud), soit qu'inoculée par un appareil piqueur (poissons-abeilles) ou par une morsure (serpents), elle serve à la défense ou à l'attaque. Entre tous, certes, et de beaucoup, les ophidiens sont les mieux partagés et les plus à craindre, sinon par la qualité du poison, puisque la toxicité de celui-ci ne semble pas plus forte que celui des autres espèces, au moins par la quantité parfois considérable que l'animal peut inoculer en une seule morsure, au point d'en être un danger malheureusement trop souvent mortel pour l'homme. Encore que la plus favorisée, l'Europe n'en a pas moins ses reptiles venimeux dont les seuls représentants pour la France sont les vipères : Vipera aspis, Pelias berus et Vipera ammodytes.

Avant d'aborder l'étude du venin de celles-ci et en particulier celui de vipera aspis, la plus dangereuse des trois, il ne nous semble pas inutile de faire une étude générale de la toxine venimeuse, après avoir

(pour situer en quelque sorte le sujet) rappelé brièvement, d'une part, la classification des ophidiens, et, d'autre part, où s'élabore le poison et comment il est inoculé.

Classification zoologique et physiologique. — Pour les zoologistes, deux grands groupes :

Les Colubridæ
Les Viperidæ

Au premier se rattachent :

a) *Les Aglyphes :* Aucune dent sillonée ou caniculée.

b) *Les Opisthoglyphes :* Dents à rainure, en arrière des autres dents.

c) *Les Protéroglyphes :* Crochets sillonnés en avant des autres dents.

Au deuxième groupe appartiennent :

Les Solénoglyphes : A crochets antérieurs, mais avec cette particularité que la dent est creusée d'un canal complètement fermé, canal par lequel s'écoule le venin lors de la morsure.

On divise les Solénoglyphes en :

1° Crotalinés.

2° Vipérinés : dans lesquels on range la vipère.

Cette classification, purement anatomique, correspond d'une façon remarquable aux propriétés physiologiques des venins, que certains auraient aimées voir figurer parmi les caractères distinctifs ; ainsi en était-il pour Phisalix qui, en 1902, écrivait :

« .... Je suis amené à conclure que, pour établir « une classification rationnelle des ophidiens, il faut

« tenir compte, non seulement des faits anatomiques « et embryologiques, mais encore des caractères « physiologiques fournis par l'étude des glandes « venimeuses. Dans cet ordre d'idée, je propose « d'introduire dans le groupement des Ophidiens « quelques modifications, que je résume dans le « tableau suivant :

I	Propriétés physiologiques du venin : action locale intense. — Troubles circulatoires. — Abaissement de la pression sanguine. — Modification des globules et de la coagulabilité du sang. — Abaissement progressif de la température. Mort par altération du sang.	HÉMOTOXIPHORES	*Solénoglyphes*
			Aglyphes
II	Venin généralement dépourvu d'action locale. — Pas d'abaissement de pression sanguine, ni de la température. — Troubles initiaux de la respiration. Mort par asphyxie.	PNEUMOTOXIPHORES	*Protéroglyphes*
			Opisthoglyphes

Noc, à son tour, en 1904, terminait une étude par ces lignes :

« Les substances constituantes des venins (hémo- « lysines, protéolysines, coagulines, neurotoxines) « confèrent aux différents venins des caractères « nettement différenciés qui peuvent servir à con- « firmer ou à compléter les bases de la classification « zoologique :

COLUBRIDÆ	*Neurotoxines*	Résistants à la chaleur
	Hémolysines	

VIPERIDÆ

- *Crotalinés* : Coagulants et protéolytiques énergiques ; Peu de neurotoxine et d'hémolysine — Peu résistants à la chaleur
- *Vipérinés* : Intermédiaires aux deux précédents. »

Glandes venimeuses et appareil d'inoculation. — Quant aux glandes venimeuses, elles sont situées en arrière des yeux, de chaque côté de la mâchoire supérieure ; de forme ovale, leur grosseur, et partant la quantité de venin qu'elles contiennent, est variable avec les espèces, pouvant aller chez le naja tripudians (cobra capel) jusqu'aux dimensions d'une grosse amande. En moyenne, la quantité de venin contenue dans les deux glandes est, pour Vipera aspis de 0 gr. 15, pour Pelias berus de 0 gr. 10 (Dalmont). Chaque glande est entourée d'une capsule, qui, comprimée violemment par le muscle masséter, chasse avec force le venin dans les canaux ou les sillons des crochets. Normalement, ceux-ci sont couchés presque horizontalement : quand l'animal veut mordre, la mâchoire, rejetée en arrière, les redresse brusquement en même temps que, par la compression des glandes le venin est expulsé.

II. — Étude des venins en général

D'après Phisalix . « Pour les physiologistes, un « venin est un liquide toxique, sécrété chez certains « animaux, pour l'attaque ou la défense, par des « glandes spécifiques ». Ce liquide toxique, en

l'espèce secrété par les glandes labiales supérieures, serait, pour les uns (Arthus, Calmette), un produit résiduel du sang (celui-ci contenant en puissance les éléments toxiques que l'on retrouve dans le venin) ; pour les autres (Phisalix), la sécrétion glandulaire serait mixte, externe et interne. Après avoir enlevé les glandes venimeuses, Phisalix constate, en effet, qu'il n'y a pas augmentation de toxicité du sang, mais qu'au contraire, au bout d'une cinquantaine de jours, elle diminue, pour se stabiliser par la suite. Si le venin était un produit d'élimination, il y aurait, d'après lui, augmentation de toxicité sanguine, d'où il conclut qu'une partie, au moins, des produits toxiques du sang a son origine dans les glandes. Quoiqu'il en soit, les deux théories expliquent aussi bien l'une que l'autre, la toxicité du sang des ophidiens ainsi que la possibilité, comme l'a fait Phisalix, d'isoler, en quelque sorte, du sang et du venin les mêmes principes.

Constitution chimique. — Au sortir de la glande, le venin a l'aspect d'une substance huileuse, épaisse, d'un jaune variable avec l'espèce du serpent. Totalement soluble dans l'eau, il a une réaction légèrement acide, due, d'après Calmette, à un acide volatil indéterminé (l'utilisation de venin desséché montre, en effet, que la solution est neutre). La saveur en est amère, la densité un peu supérieure à celle de l'eau. Quant à la composition chimique elle est fort complexe. Calmette donne :

Eau : 65 à 80 %, du mucus, des débris épithéliaux,

des sels (en particulier chlorure et phosphate de chaux, de magnésie et d'ammoniaque) et enfin des substances protéïques qui en sont les parties essentielles, substances formées elles-mêmes par différentes albumines dont les seules pourvues de toxicité sont des proto et hétéroalbumoses. Armand Gauthier y ajoute encore des alcaloïdes qu'il aurait réussi à isoler ; mais ces derniers seraient, autant dire, dépourvus de toxicité : la quantité extraite de 0 gramme 03 centigrammes de venin de cobra n'étant pas capable de tuer un petit oiseau.

Les toxalbumines sont donc les produits toxiques de cet ensemble complexe.

Réactions chimiques. — Elles sont celles des protéïdes en général : réaction xanthoprotéïque (chauffage avec l'acide nitrique + addition d'ammoniaque = coloration orange) ; réaction du biuret (potasse caustique et traces de sulfate de cuivre) ; précipités par les substances suivantes à saturation : chlorure de sodium, sulfate de magnésie, sulfate d'ammoniaque... etc...

Action des agents chimiques et physiques. — *a*) Agents chimiques. — Si certains modifient ou détruisent le venin, comme le permanganate de potasse, le chlorure d'or, le chlorure de chaux, l'acide chromique, au point d'en être utilisés, comme nous le verrons plus loin, dans la thérapeutique, d'autres restent absolument sans action sur lui : tels sont l'acide phénique, le bichlorure de mercure, le nitrate d'argent, l'alcool, le chloroforme, l'éther.

Un milieu alcalin rend plus difficile l'action du venin.

b) Agents physiques. — L'action diffère avec l'agent en cause.

1° *Chaleur* (1). — L'influence n'est pas la même, non seulement sur les différentes sortes de venins, mais encore sur les divers principes constituants d'une même toxine venimeuse. Alors que chez les Colubridæ celle-ci supporte impunément des températures de 100° environ (la destruction ne commençant qu'au-dessus de cette température pour se parfaire à 120°), chez les Viperidæ les propriétés toxiques sont déjà fortement attaquées vers 70 et complètement détruites entre 80 et 85. Les premiers, débarrassés de leurs albumines coagulables par la chaleur, conservent intacte leur efficacité ; quant au précipité il est absolument indifférent. Chez les seconds le filtrat n'est presque plus actif, le précipité, comme chez les Colubridæ, n'ayant plus aucun effet. Enfin, M^lle^ Ledebt a montré que, bouilli en milieu acide le venin conserve ses propriétés, alors qu'il les perd, bouilli en milieu alcalin.

Quant aux principes efficients des toxalbumines du venin, leur ordre de décroissance à la chaleur serait, pour Noguchi, le suivant :

Hémolysine = 135°
Précipitine = 100-95°
Hémagglutinine = 80-75°
Hémorragine, cytolysines et trombokinase = 75°

(1) Les chiffres suivants sont empruntés au livre de M. Calmette. « Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse ». Masson et C^ie^, Paris, 1907.

2° *Froid.* — Aucune action, même l'air liquide. Lumière et Nicolas ont soumis du venin à l'évaporation de l'air liquide pendant vingt-quatre heures ; la toxicité n'était en rien diminuée.

3° *Dialyse.* — La filtration sur bougie de porcelaine, presque sans effet sur les venins de Colubridæ diminue de près de moitié l'effet nocif de ceux des Vipéridæ.

4° *Lumière.* — L'influence, nulle sur le venin desséché, est très marquée sur le venin dissout qui perd peu à peu ses propriétés.

5° *Électricité.* — Sous forme de courants continus, elle détruit la toxicité du venin. Phisalix avait cru qu'il en était de même pour les courants alternatifs à haute fréquence, mais il fut démontré depuis que l'atténuation était due à des actions thermiques.

6° *Radium.* — Phisalix a montré que le venin irradié voit petit à petit ses effets nocifs s'amoindrir : ainsi une dose mortelle en 6 heures pour le cobaye, soumises aux radiations du radium pendant 58 heures, devient absolument inoffensive.

Conservation des venins. — Pour conserver un tel liquide, sur lequel des agents nombreux et variés ont parfois une action très puissante, on s'aperçoit de l'utilité de certaines précautions. Or l'expérience a montré que le moyen le plus simple, et de beaucoup le plus efficace, consistait simplement à le dessécher. « Il se concrète alors, dit Calmette, en « paillettes de couleur jaune citrin plus ou moins

« foncé, suivant la concentration du liquide. En cet « état sec, placé dans des flacons bien bouchés, à « l'abri de l'air humide, il peut se conserver presque « indéfiniment sans rien perdre de sa toxicité pri- « mitive... J'ai conservé des échantillons de divers « venins ainsi desséchés, depuis quinze ans, sans que « leur activité ait sensiblement diminué ». Maisonneuve a rapporté le fait suivant, bien curieux comme exemple de la longue conservation possible de la virulence du venin : l'auteur, après avoir arraché les crochets d'une vipère conservée dans l'alcool depuis plus de vingt ans, inocule le contenu à un moineau ; celui-ci meurt en peu de temps après avoir présenté les symptômes de l'envenimation.

III. — **Actions générales des venins**

1° *Action diastasique.* — Frappé par la complexité de constitution des venins et par leur mode d'action, Armand Gauthier en avait déjà fait de véritables zymases ou ferments solubles. En effet, leur résistance aux substances chimiques les plus diverses, leur activité considérable sous des doses infimes, l'action rendue plus difficile en présence d'un milieu alcalin, tout cela fait songer aux diastases : à la pepsine ou à la trypsine par exemple. Depuis, comme nous le verrons plus loin, Delezenne a prouvé que le pouvoir hémolytique, lui même, était d'origine diastasique.

Wehrmann et Lannoy ont montré que le venin ne saccharifie pas l'amidon, mais peptonise la

fibrine, il intervertit faiblement le saccharose ; par contre il est doué de propriétés kinasiques très énergiques, mises en évidence par Delezenne. Cet auteur, après avoir démontré que seul, le venin, pas plus que le suc pancréatique, n'était capable de digérer l'albumine, constate qu'en ajoutant à ce dernier de très faibles doses de venin, le mélange acquiert un pouvoir digestif très marqué. « Donc, conclut-il, « il existe dans le venin une diastase ayant les « mêmes propriétés que l'entérokinase, la kinase leu- « cocytaire, ou les kinases microbiennes (*bacillus* « *subtilis*) ». Ceci prouve, qu'à côté de son utilité défensive pour l'animal qui le secrète, le venin a son rôle physiologique dans la digestion des proies, comme le suc intestinal et pancréatique, et explique en même temps pourquoi les serpents non venimeux possèdent des glandes productrices de salive venimeuse.

Le pouvoir kinasique disparaît après une ébullition de 15 minutes.

2° *Action proteolytique.* — Nulle sur l'albumine coagulée elle est efficace sur les substances albuminoïdes dissoutes : le venin désintègre alors la molécule (Lannoy). Il dissocie également la gélatine et la fibrine. Cette dernière propriété correspond assez exactement au pouvoir coagulant du poison venimeux : ainsi les venins des Colubridæ, fortement fibrinolytiques, sont anticoagulants, alors que ceux des Vipéridæ sont coagulants et peu fibrinolytiques. De même on y trouve la raison des deux

phases constatées dans la coagulation du sang par ces derniers venins ; à la première action de coagulation, dite phase positive, succède l'incoagulabilité, dite phase négative, cette dernière provoquée par l'action protéolytique sur la fibrine. Une température de 70° a raison de la substance protéolytique,

3° *Action cytolytique.* — Elle est due aux cytolysines dont la résistance est considérable (50 minutes de chaleur sèche à 100° n'ont sur elles aucune influence). Ce sont elles qui dissolvent plus ou moins rapidement les cellules avec lesquelles le venin est mis en contact : cellules nerveuses, cellules du foie, du rein, du testicule, spermatozoïdes, etc...

4° *Pouvoir bactériolytique.* — Des microbes sensibles tels que vibrion cholérique, bactéridie charbonneuse (en culture jeune, non sporulée), staphylocoque doré, bacille de la diphtérie, en présence de venin, sont dissous au bout d'un certain laps de temps. Cette bactériolysine est distincte de la protéolysine puisque cette dernière est détruite à 80° alors que la bactériolysine ne disparaît qu'à partir de 85°.

5° *Pouvoir agglutinant.* — C'est surtout la toxine venimeuse des Vipéridæ qui jouit au plus haut point du pouvoir d'agglutiner les hématies. L'agglutinine ne doit pas être confondue avec l'hémolysine ; car à 0° elle manifeste déjà son action qu'un chauffage à 75° paralyse, alors que l'hémolysine, si elle n'agit pas à température aussi basse résiste, par

contre, admirablement à des températures beaucoup plus hautes.

6° *Action sur les globules blancs* (*leucolysine*) *et rouges* (*hémolysine*). — Calmette mélangeant des globules blancs à des doses faibles de venin obtient une dissolution des leucocytes, dissolution qui commence par les mononucléaires pour se continuer par les polynucléaires et se terminer par les lymphocytes.

Quant à la destruction des globules rouges par le venin, constatée par nombre d'auteurs, sa traduction mathématique (qu'on nous permette l'expression !) en a été donnée par B. Auché et L. Vaillant-Hovius. Ces auteurs, opérant sur des cobayes, qu'ils faisaient mordre par différents serpents venimeux ou à qui ils inoculaient des venins variés, constatèrent que l'hématolyse suit de très près la pénétration du venin. Tel cobaye, chez qui la numération avait donné, avant l'expérience, 6.958.000 hématies les voyait tomber à 5.584.000 1/4 d'heures d'après. Tel autre qui en avait 6.714.600 avant l'inoculation, n'en possédait plus, quatre heures et demie après, que 4.811.200. En rapport avec l'intensité de l'envenimation, l'hématolyse, peu apparente dans les cas bénins, est, au contraire, très accusée dans les cas mortels. Cette diminution du nombre des hématies persiste un, deux et parfois trois jours. Exemple : Cobaye, mordu par une vipère. La numération faite avant la morsure donne : 6.714.000 globules rouges ; 24 heures après : 4.665.000 ; 3 jours après : 4.318.000. La réparation commence le troisième ou

le quatrième jour et quequefois dès le deuxième : on constate alors un nombre parfois très grand d'hématies nucléées. Calmette, en outre, a démontré que l'hémolysine des venins jouit de la propriété de se fixer sur les hématies (voir chapitre V de ce travail).

Action des diastases sur le venin. — La possibilité d'ingérer impunément des doses plusieurs fois mortelles de venin avait conduit à l'hypothèse d'une destruction de celui-ci dans le tube digestif. Ce fut vérifié et Wehrmann, étudiant l'action des différentes diastases sur le poison venimeux, démontra que les plus actives sont la ptyaline, la papaïne et la pancréatine ; la présure, la pepsine et l'amylase montrant une efficacité beaucoup moindre et qu'enfin l'émulsine, l'oxydase des champignons restent sans effet. Il fait des réserves sur l'oxydase leucocytaire qu'une trop faible quantité n'a pu lui permettre d'étudier parfaitement et qui, malgré ses expériences négatives, semble cependant capable de digérer les venins.

Pour résumer en quelques mots ces différentes actions des venins nous pouvons dire avec Calmette : qu'ils agissent sur les cellules nerveuses par leur neurotoxine, sur les endothéliums vosculaires par leur hémorragine, sur la fibrine du sang et des muscles par leur diastase protéolytique, sur les globules rouges par leur hémolysine, sur les globules blancs par leur leucolysine et sur le fibrin-ferment lui-même par leur thrombase.

IV. — Réactions générales de l'organisme vis-à-vis des venins

Rôle des globules blancs Hyperleucocytose. — Contre tous ces effets nocifs l'organisme doit lutter et sa victoire dépendra de deux facteurs : de la quantité du poison inoculé, et de la sensibilité de l'organisme en cause ; les diverses espèces animales sont en effet plus ou moins résistantes, certaines d'entre elles, possédant vis-à-vis des venins une immunité naturelle. Après injection d'une dose plus ou moins rapidement mortelle, à côté des symptômes généraux et locaux qui trahissent l'intoxication et dont nous donnerons l'énumération plus loin, on observe une réaction leucocytaire qui, pour Calmette se traduirait par une hypoleucocytose, indice d'une infériorité manifeste, et qui pour Auché et Vaillant, serait au contraire une hyperleucocytose (l'hypoleucocytose étant due, d'une part à la leucocytolyse et d'autre part à la fixation, dans les organes atteints, d'un grand nombre de globules blancs). Mais si, au lieu d'une quantité de venin sûrement mortelle, on se trouve en présence d'une dose trop faible pour tuer, cette fois les avis ne sont plus partagés : l'hyperleucocytose est de règle et cette augmentation est à la fois qualitative et quantitative :

a) *Quantitative.* — Presque toujours très forte au bout de quelques heures, l'hyperleucocytose atteint son maximum de 24 à 48 heures pour diminuer ensuite et redevenir normale au bout de 4 à 5 jours :

(1) De 5.580 par exemple, avant l'inoculation du venin au cobaye en expérience, les globules blancs passent à 6.260 un quart d'heure après, à 20.260 au bout de 8 heures ; ils montent jusqu'à 28.000 au deuxième jour, pour, le troisième, être déjà redescendus à 14.880.

b) *Qualitative.* — Elle est caractérisée par une augmentation des polynucléaires (de 66 % dans un cas, avant l'injection, ils étaient montés à 80, 6 % 2 heures après) avec diminution des lymphocytes et des éosinophiles. Cette polynucléose survient d'emblée et marche de pair avec l'hyperleucocytose.

Voilà donc un fait bien établi : la protection de l'organisme contre le venin est confiée aux globules blancs, aux polynucléaires dans l'espèce. Nous retrouvons ici le même mode de défense que contre les virus. Pour ces derniers, en effet, une atteinte mortelle ou fort grave se traduit par une hypoleucocytose (indice de déficience de l'organisme) alors qu'à doses moindres l'organisme réagit par une hyperleucocytose à forme polynucléée (signe d'une stimulation dans la défense du milieu.) Cette hyperpolynucléose est, pour les virus, la marque d'un infection aiguë ; il en est de même pour les venins, car il est impossible de ne pas qualifier d'aiguë une intoxication parfois mortelle en quelques heures.

(1) Les chiffres donnés sont empruntés à l'article de MM. B. Auché et L. Vaillant-Hovius paru dans les Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique (1902, page 221) et intitulé : « Altérations du sang produit par les morsures des serpents venimeux. »

Vaccination. — Si, après une première inoculation, on répète une série d'injections, en ayant soin de laisser entre chacune d'elles l'animal se rétablir, en même temps qu'une atténuation très marquée de tous les symptômes, on constate que l'hyperleucocytose est de moins en moins considérable, sans d'ailleurs jamais disparaître, alors même que l'animal ne présente plus aucune réaction. A ce moment, le sujet est arrivé au stade d'immunité. Cette dernière, que nous avons vu s'établir par les injections répétées de petites doses de venin peut encore s'obtenir en employant la toxine venimeuse chauffée et par là même atténué dans sa nocivité ; ou bien par l'adjonction au venin injecté de substances chimiques le neutralisant et dont on diminue la proportion au cours des inoculations.

L'animal est immunisé par vaccination, il peut résister à des doses plusieurs fois mortelles, sans en être le moins du monde incommodé.

Sérothérapie. — Cette analogie avec la thérapeutique employée contre certaines maladies microbiennes devait conduire à la recherche de la sérothérapie antivenimeuse ; les résultats n'ont point démenti les espérances : le sérum des animaux immunisés contre le venin est doué de propriétés curatives et préventives, et son injection provoque dans l'organisme des réactions humorales comparables à celles provoquées par l'inoculation de doses légères de venin, et caractérisées par une hyperleucocytose à forme polynuclée. Il est facile de s'en convaincre

d'après les trois expériences suivantes d'Auché et Vaillant.

I. — Injection à un cobaye de sérum antivenimeux de Calmette et aussitôt après inoculation de venin ou morsure par un serpent venimeux. L'hyperleucocytose se produit, rapide, avec sa polynucléose caractéristique. Mais elle est beaucoup plus considérable que lors de l'injection de venin seul (20.260, 8 heures après l'injection de celui-ci dans l'expérience rapportée ci-dessus). Il y a probablement, disent les auteurs, deux actions qui se superposent. D'ailleurs voici des chiffres :

Injection à un cobaye de 2 c. c. de sérum, immédiatement après on le fait mordre par une vipère (vipera aspis.)

Nombre de leucocytes :

Avant la morsure :	8.680
4 heures après :	24.180
23 heures après :	37.200

A la fin du deuxième jour, il y a déjà une diminution très sensible : 23.560.

Le troisième jour le chiffre est tombé à 14.880.

La proportion de polynucléaires qui, avant l'expérience était de 39,4 %, au bout de quatre heures avait atteint le chiffre de 69,3 %.

II. — Une injection de sérum antivenimeux de 2 c.c. précède de quelques jours (7) la morsure de vipera aspis. La numération avant la morsure avait donné :

6.820 leucocytes dont 33,3 % de polynucléaires.

3 heures 15 après la morsure on notait :

27.900 leucocytes dont 61,7 % de polynucléaires ;
5 heures 45 après :
29.148 leucocytes dont 67,1 % de polynucléaires ;
24 heures après :
19.220 leucocytes dont 64,1 % de polynucléaires ; puis retour très rapide à l'état normal.

III. — Injection de sérum antivenimeux seul. L'hyperleucocytose est rapide et intense mais de peu de durée :

Avant l'expérience		9.300 leucocytes
3 heures après	»	22.240 »
24 »	»	15.500 »

La polynucléose est encore manifeste.

Ces chiffres montrent que l'hyperleucocytose à forme polynuclèce, si elle est plus considérable qu'après l'inoculation de venin seul, est, par contre d'une durée beaucoup moindre. C'est chose naturelle puisque hyperleucocytose égale stimulation des réactions défensives de l'économie. Or, dans les deux premières expériences l'organisme est, non seulement aidé dans sa lutte par le sérum antivenimeux, mais encore excité par lui dans ses processus de défense (ce qui devient complétement évident après la simple injection de sérum antivenimeux (3e expérience).

La conclusion, nous semble-t-il, s'impose :

Dans l'intoxication par le venin des serpents, comme dans l'intoxication par les toxines microbiennes, le rôle dévolu aux leucocytes est tout à fait capital, tant pour la destruction du poison que pour la formation dans l'organisme de substances antitoxiques.

Anaphylaxie. — Si, après une première injection dite préparante, d'un produit microbien par exemple on pratique, après un certain temps d'incubation, une deuxième injection dite déchaînante, on crée, chez l'animal en expérience, un état spécial qu'on nomme anaphylaxie. Le sujet est de beaucoup plus sensible que ses congénères neufs à l'action de la substance pour laquelle il est anaphylactisé, au point de succomber aux effets d'une dose non mortelle. On a démontré que, d'une façon générale, sont anaphylactisantes les substances diverses renfermant un noyau albumineux : or les venins sont parmi celles-ci, on pouvait donc supposer qu'ils devaient être anaphylactisants. Portier et Richet l'ont démontré avec le poison extrait des tentacules d'actinies. G. Billard, étudiant l'immunité pour le venin de vipère conférée au cobaye par le suc d'autolyse du foie de porc, remarque, chez le cobaye en expérience, une véritable anaphylaxie pour l'échidnase : plus les morsures se répètent, plus l'escarre grandit, au point d'en arriver, dès la troisième morsure, à occuper : patte, cuisse, scrotum, bas-ventre jusqu'à l'ombilic, le tout avec un œdème énorme et une suffusion hémorragique considérable. La mort survient parfois 24 à 48 heures après, et l'autopsie montre le tissu cellulaire sous-cutané de presque toute la moitié du corps correspondante aux morsures infiltré d'un liquide hémorragique.

Phisalix à son tour signale l'anaphylaxie : Après une première injection de venin de vipère trop faible pour tuer le cobaye en expérience, une deuxième

inoculation au même animal, d'une quantité un peu inférieure à la dose mortelle, déchaîne l'anaphylaxie : l'animal meurt plus vite qu'un témoin neuf à qui on a injecté une dose de venin sûrement mortelle.

Arthus, par des injections répétées d'une même quantité de venin de cobra, crée l'état d'anaphylaxie chez le lapin. Les phénomènes généraux sont beaucoup plus intenses ; en outre apparaissent à la quatrième et cinquième inoculation des lésions locales graves (n'existant jamais dans l'envenimation cobraïque) qui vont de l'abcès aseptique jusqu'à la gangrène.

V. — **Analogie avec les toxines vermineuses, parasitaires et microbiennes**

D'après ce qui précéde on voit qu'il est possible de faire un rapprochement entre venins, toxines vermineuses, parasitaires et microbiennes : Complexité de constitution, influence des agents physiques et chimiques, actions nombreuses et variées sur les divers tissus de l'économie, réactions humorales sont toutes points de comparaison. L'analogie, en particulier, est frappante entre les poisons venimeux et les toxines microbiennes. Somme toute on peut dire de celles-ci qu'elles sont les sécrétions des microbes : formées « in vitro » et inoculées elles donnent les mêmes accidents que secretées « in vivo ».

Comme elles les venins ont une grande complexité de constitution ; l'action des agents physiques est la même sur les deux : la chaleur les détruit assez

rapidement, le froid le plus intense ne leur nuit en rien. Résistants à un grand nombre de substances chimiques (chloroforme, alcool, acide cyanhydrique, phénols, etc...) tous deux sont au contraire sensibles à certaines autres comme le permanganate de potasse, le chlorure d'or (mœlle rabique par exemple), dont l'efficacité, d'ailleurs, s'étend aux diastases. Le milieu de vie possède également son influence : telle race microbienne donnera, sur certaines cultures et à une température optima, des produits très virulents, alors que sur un milieu et à une température défavorables le poison deviendra presque inoffensif. De même pour les serpents : au printemps le venin est moins dangereux que pendant les fortes chaleurs ; les vipères d'Arbois (Jura), comme l'a montré Phisalix, ont une toxine beaucoup moins riche en échidnase que celles de Vendée.

Comparables encore sont leurs modes d'actions : actifs à petite dose tous deux ; ils décomposent les principes normaux de l'organisme (hémolyse par exemple), avec toutefois cette différence que le venin fait sentir son effet beaucoup plus vite (1/4 d'heure en moyenne après son inoculation alors qu'il faut aux secrétions microbienne de 24 à 48 heures). Un milieu acide renforce leur efficacité ; alcalin il l'amoindrit.

La voie de pénétration influe sur la marche et la gravité des accidents : absorbés par le tube digestif tous deux sont inefficaces, détruits qu'ils sont par les diastases de l'organisme (ptyaline, pancréatine) ; inoculés sous la peau, leur action est beaucoup plus

lente et moins dangereuse qu'en injections intraveineuses.

Enfin, toxines microbiennes et venins déterminent dans l'organisme des réactions humorales qui conduisent à la production d'antitoxines. Nous avons vu les accidents d'anaphylaxie produits par les venins, nous savons que le sérum d'animaux immunisés contre eux possède à la fois pouvoir curatif et pouvoir préventif : toutes choses qui sont démontrées pour les toxines microbiennes. Bien plus on a constaté la réciprocité des effets préventifs ou curatifs entre certains sérums microbiens et le sérum antivenimeux : les sérums antirabiques et antitétaniques, injectés peu de temps auparavant, empêchent l'envenimation et réciproquement le sérum antivenimeux annihile les effets nocifs des poisons rabiques et tétaniques.

De tous ces points communs entre venins et toxines microbiennes on peut conclure à l'analogie de constitution, à la similitude d'action sur l'organisme et de réactions humorales provoquées sur celui-ci, analogie et similitude, d'ailleurs, consacrée par les termes eux-mêmes : « toxine venimeuse » est une expression courante ! Pourquoi n'emploierait-on point : « venin des microbes ? »...

VI. — **Etude comparative des effets et de la toxicité des venins.**

Pour compléter cette vue d'ensemble, il ne nous reste plus qu'à passer rapidement en revue l'action

spéciale des différents venins que nous n'avons fait que signaler en parlant des relations étroites entre les propriétés physiologiques des toxines venimeuses et la place occupée dans la classification zoologique par les diverses espèces d'ophidiens.

Pour Arthus trois sortes de venin :

1° Celui des Colubridæ (Cobra) ;

2° Celui des Crotalinés (Crotalus adamantus) ;

3° Celui des Vipérinés (Daboïa — Vipera aspis).

Comme l'effet de ce dernier est intermédiaire aux deux autres et qu'on y trouve tous les termes de transition entre eux, nous nous bornerons, comme Calmette, Noc et Phisalix, à l'énumération des principes nocifs des venins de Colubridæ et de Viperidæ (Crotalinés et Vipérinés), prenant pour chacun des deux le venin type et traçant le tableau d'ensemble de leurs symptômes respectifs.

Symptomatologie de l'envenimation par le venin des Colubridæ. — La morsure d'un cobra, par exemple, dit Calmette, n'est généralement pas douloureuse : à peine un peu d'engourdissement. Bientôt syncopes et défaillances apparaissent. Une lassitude, un sommeil invincible s'emparent du blessé ; sa respiration devient difficile, à type diaphragmatique : ses jambes plient sous lui. Le pouls, d'abord plus rapide, s'affaiblit peu à peu, l'angoisse respiratoire augmente, la bouche, contractée, bave. Hoquets, vomissements, émissions involontaires d'urine et de matières fécales complètent le tableau : le sujet meurt dans le coma le plus profond. Jusqu'aux

derniers moment la pupille réagit à la lumière, et le cœur continue à battre longtemps encore après la mort. Il y a eu abaissement de la pression artérielle ; le sang reste fluide.

Le venin de Colubridæ a donc surtout une action générale neurotoxique ; l'envenimation entraîne une chute de la pression artérielle. Après la mort le sang est incoagulable, la mort survient par paralysie bulbaire du centre respiratoire.

Symptomatologie de l'envenimation par les Viperidæ. - Sitôt après la morsure le siège en devient douloureux, les souffrances s'irradiant dans tout le membre mordu et s'accompagnant de crampes. En quelques instants apparaît un œdème infiltré de sérosité sanguinolente et qui s'étend avec rapidité de proche en proche. Il y a une chute progressive de la température : on note également l'abaissement de la pression sanguine : le sujet meurt par altération du sang dont on retrouve de gros caillots dans les vaisseaux.

En résumé le venin de Viperidæ a une action locale intense, il détermine des hémorragies, la chute de la pression artérielle et l'abaissement de la température ; le sang est coagulé. La mort survient par altération du sang.

Toxicité des différents venins. — Il n'y a aucune relation entre la toxicité du venin et le groupe auquel appartient le serpent mordeur, ainsi pour un cobaye de 600 à 700 grammes la dose mortelle en 24 heures est :

Pour le venin de Cobra : 0 gr. 0002 ;

» » Bungarus cœruleus de 0 gr. 0006 ;

ces deux serpents appartenant aux Colubridæ, alors que pour le venin de la vipère (Viperidæ), la dose mortelle en 24 heures est de : 0 gr. 0004.

D'après Calmette : 1 gramme de venin de Cobra serait suffisant pour tuer 165 hommes du poids moyen de 60 kilogrammes.

Facteurs de gravité. — La toxicité du poison venimeux varie pour une même espèce de serpents avec les conditions dans lesquelles se trouve celui-ci :

Le jeûne de l'animal, la période qui suit immédiatement la mue confèrent au venin un pouvoir toxique qui peut être augmenté dans le rapport de 1 à 10 (Calmette).

La voie d'absorption enfin a son influence : l'injection intra-veineuse, pour le venin des Viperidæ presque toujours mortelle par coagulation brusque intravasculaire, est excessivement grave pour le venin des Colubridæ ; l'envenimation est beaucoup moins rapidement efficace et même dangereuse par voie sous cutanée avec les deux toxines venimeuses ; absorbés par le tube digestif les venins, comme nous l'avons déjà vu, restent inoffensifs.

CHAPITRE II

LE VENIN DE LA VIPÈRE L'ENVENIMATION EXPÉRIMENTALE PAR CE VENIN

Sommaire

I. **Étude du venin de la vipère.** — *Composition chimique.* — *Principes constituants et leurs effets : Echidnovaccin (pouvoir vaccinant), Echidnotoxine (action générale), Echidnase (action locale).* — *Toxicité du sang et du sérum de la vipère.*

II. **L'envenimation expérimentale.** — *Symptomatologie.* — *Phénomènes généraux : Troubles de la sensibilité, torpeur, abaissement de la pression sanguine, abaissement de la température.* — *Phénomènes locaux : Œdème, hémorragies interstitielles, sérosité.* — *Actions diverses sur le sang : Coagulation et incoagulabilité.* — *Altérations du sang : Hémolyse.* — *Congestions et hémorragies viscérales.* — *Altérations cellulaires : Foie, rein, cellules nerveuses.* — *Mécanisme de la mort.*

I. — Étude du venin de la vipère

Composition chimique. — Des 1843, le prince Lucien Bonaparte avait analysé le venin de vipère (*vipera berus*) et y avait trouvé : une matière colo-

rante jaune, du mucus, de l'albumine, des sels divers (chlorures et phosphates) et enfin une substance toxique qu'il dénomma vipérine ou échidnine. En 1897 Phisalix reprenait cette étude chez Vipera aspis et donnait la composition chimique du venin de celle-ci :

Eau 70 à 80 °/₀. — Substances solides 20 à 30 °/₀, dans lesquelles il isolait :

1° De l'albumine et du mucus coagulables à une température inférieure à 100 degrés.

2° Une substance albuminoïde qui filtre et dialyse lentement ; des précipitations alcooliques successive l'altèrent. Résistant à une très courte ébullition elle s'atténue par une chaleur plus élevée et plus prolongée. Son inoculation détermine un abaissement de température, Phisalix l'appelle : l'*échidnotoxine*.

3° Une autre substance albuminoïde qui, filtrant et dialysant plus rapidement que la précédente, se dissout en partie dans l'alcool et résiste mieux que l'échidnotoxine aux températures élevées. Son inoculation amène une élévation de température et des réactions vaccinantes : c'est l'*échidnovaccin*.

4° Une troisième substance albuminoïde. En grande partie retenue par le filtre et le dialyseur, précipitable par l'alcool, et isolable ainsi par précipitations successives, l'ébullition et certains réactifs chimiques la détruisent (tannin, iode, acide chromique). Digérant les tissus, dissolvant les globules rouges, elle détermine encore l'œdème hémorragique et la for-

mation de l'escarre. C'est l'*échidnase*, substance voisine des diastases.

5° Des sels : chlorures et phosphates.

6° Une matière colorante, jaune, peu soluble dans l'alcool.

7° Une substance acide indéterminée.

Principes constituants et leurs effets. — Il y a donc dans le venin de la vipère 3 principes actifs :

l'échidnovaccin ;
l'échidnase ;
et l'échidnotoxine.

1° L'Échidnovaccin, doué de propriétés vaccinantes pour Phisalix (niées par ailleurs par Calmette), serait isolable par la chaleur. Le venin soumis pendant 5 à 15 minutes à une température de 80° perd de sa toxicité en même temps qu'apparaissent les propriétés vaccinantes. Celles-ci étaient-elles préformées ou ne sont-elles apparues que sous l'action de la chaleur ? Elles étaient préformées, répond Phisalix, et la preuve c'est que la substance vaccinante est tout aussi bien isolable par dialyse : l'injection du liquide ayant traversé en premier lieu le dialyseur, détermine, en effet, une vaccination. La filtration sur bougie de porcelaine conduit au même résultat.

2° L'Échidnase. — Pour l'isoler Phisalix traite du venin frais par l'alcool absolu : le précipité est redissous dans l'eau pour être reprécipité par l'alcool, cette opération est répétée trois fois. Le dernier précipité, desséché, est repris par l'eau puis ino-

culé au cobaye. On constate bientôt chez celui-ci : l'œdème, l'escarre et l'élévation de température caractéristiques de l'action de l'échidnase. En aucun moment il n'y a eu de symptômes généraux.

3° L'Échidnotoxine. — A la toxine vipérique débarrassée par dialyse de l'échidnovaccin on ajoute de l'acide chromique ; les accidents locaux ne se manifestent plus, l'échidnase étant détruite ; seuls subsistent les symptômes généraux : somnolence abaissement de la pression sanguine et chute de la température.

Continuant ses recherches, Phisalix montra :

1° Que la proportion d'échidnase varie suivant la saison et suivant la contrée où habitent les vipères. Celles de Vendée ont un venin beaucoup plus riche en cette substance que celles d'Arbois (Jura) ; chez ces dernières, au mois d'avril, la toxine venimeuse est, pour ainsi dire, dépourvue d'échidnase, puis la proportion de celle-ci augmente, pour devenir, en juin, assez considérable.

2° Que l'échidnase digère l'échidnotoxine. Les venins qui s'atténuent lentement sont pauvres en échidnase, et celle-ci subsiste la dernière dans les solutions de venin qu'on laisse s'altérer à l'air libre. L'échidnase par son pouvoir diastasique digérerait donc l'échidnotoxine.

Toxicité du sang et du sérum de la vipère. — Le sang et le sérum des ophidiens, en général, sont toxiques. Phisalix et Bertrand l'ont démontré en ce qui concerne la vipère. Pour ces auteurs les prin-

cipes toxiques seraient les mêmes que ceux du venin, la combinaison chimique seule serait différente ; « rien d'étonnant à cela, disent-ils, si l'on réfléchit que le venin est acide et le sang alcalin. » Arthus au contraire conclut à la dissemblance : tout d'abord, pour lui, Phisalix et Bertrand n'ont pas pu prouver l'identité parfaite entre les substances protéiques toxiques du venin et celles du sang et du sérum ; ensuite l'intoxication par le sang et le sérum de vipère se manifeste simplement par les symptômes de l'intoxication protéique banale.

II. **L'envenimation expérimentale**

Symptomatologie. — Sitôt après la morsure ou l'injection de venin, l'animal accuse des douleurs vives, suivies bientôt d'un gonflement caractéristique du lieu de l'inoculation avec couleur violacée de la peau. On observe quelquefois des mouvements nauséeux avec un peu de somnolence, mais d'habitude l'animal reste assez vif. La respiration n'est pas atteinte, il n'y a ni salivation, ni larmoiement. L'intoxication se traduit : par l'abaissement de la pression sanguine (le pouls est faible et rapide) et surtout par l'abaissement de la température : en moins d'une heure dans une expérience de Phisalix, la température du cobaye mordu passait de 39° à 37° ; généralement elle diminue d'un degré par heure et l'animal succombe quand elle atteint aux environs de 32°. Cependant Phisalix l'a vue parfois descendre jusqu'à 26°, 24°.

Pour lui le venin de vipère agit sur la moelle alors que le venin de cobra manifeste son action sur le bulbe.

Si, au lieu d'une morsure ou d'une injection hypodermique, on pratique une inoculation intra-veineuse le tableau change : à dose massive l'animal est foudroyé : il y a eu coagulation brusque du sang dans les vaisseaux. A doses moindres les symptômes généraux, qui seuls existent, consistent, pour Kaufmann, en troubles nerveux, circulatoires et respiratoires. A une excitation initiale de courte durée succède bientôt une période d'assoupissement et d'insensibilité, accompagnée d'une dyspnée qui augmente jusqu'à la mort. La pression sanguine est abaissée dans d'énormes proportions : Kaufmann en voit la cause dans une vasodilation considérable, principalement des viscères de l'abdomen. La mort survient par action paralysante du venin sur les centres nerveux et par l'apoplexie gastro-intestinale.

Chez l'animal l'échidnisme se manifeste par :

1° Des phénomènes généraux et nerveux.

2° Des phénomènes locaux.

3° Des actions diverses sur le sang.

4° Des congestions et hémorragies viscérales.

1° — PHÉNOMÈNES GÉNÉRAUX

a) *Troubles de la sensibilité.* — Surtout marqués dans l'inoculation intra-veineuse. Ils sont caractérisés après un moment d'excitation et de très courte durée (n'excédant souvent pas le temps mis à pratiquer l'injection) par un état de faiblesse et d'assou-

pissement très intense. A intervalles éloignés, dit Kaufmann, les animaux se livrent à quelques mouvements qui sont l'expression de nausées. La sensibilité aux excitations douloureuses est à peu près disparue : « On pouvait les piquer, leur couper la « peau et les tissus, sans qu'ils manifestassent aucune « réaction. » (Kaufmann). Toutefois l'intelligence reste intacte : « Le chien par des mouvements des « yeux indique qu'il comprend les caresses et la voix « du maître. » (Kaufmann). La moelle et les nerfs de la sensibilité générale seraient les plus attaqués.

b) *Abaissement de la pression sanguine.* — Elle s'accompagne d'une accélération considérable des battements cardiaques, accélération qui serait due, pour Kauffmann, d'une part à une action du venin sur le système modérateur (l'excitation du pneumogastrique droit par des courants induits, ralentit les pulsations du cœur, mais sans parvenir à les arrêter), d'autre part à une action excitante sur le système accélérateur, mais ceci n'étant qu'une simple hypothèse qu'aucune donnée expérimentale n'est venue confirmer. Quant à la chute de pression, le même auteur l'attribue à l'énorme dilatation capillaire périphérique, aux hémorragies interstitielles qu'elle entraîne et à la congestion intense des viscères abdominaux. Rogers voit, au contraire, dans la chute de pression, une action du venin sur les centres nerveux et l'explique par une paralysie du centre vaso-moteur.

c) *Abaissement de la température.* — Pour Phisalix, abaissement de la pression sanguine et abaisse-

ment de la température sont en corrélation étroite. Kaufmann explique cette chute de température par le ralentissement des combustions interstitielles. D'après ses expériences, il résulte en effet que si le sang conserve la propriété d'absorber l'oxygène, comme normalement, et de le céder aux tissus, ceux-ci ne semblent pas, par contre, l'utiliser comme à l'état normal. D'autre part le sang veineux, quoique dépourvu d'oxygène, n'est que fort peu chargé en acide carbonique.

Phénomènes nerveux, troubles de la sensibilité, abaissement de la pression sanguine et de la température sont sous la dépendance de la substance neurotoxique du venin de vipère, c'est-à-dire de l'échidnotoxine.

2°. — Phénomènes locaux

A l'échidnase revient le privilège des actions locales et des effets sur le sang.

Actions locales. — Elles sont caractérisées par de la douleur, un œdème avec sérosité, des hémorragies interstitielles.

De formation très rapide l'œdème gagne vivement de proche en proche pour s'étendre à toute la moitié du corps de l'animal et souvent la dépasser. Il est dur, très douloureux à la pression. Sa couleur subit toutes les variations de celles des ecchymoses qui l'accompagnent : de rouge elle passe au violet, au vert, au jaune verdâtre. Une plaque de gangrène apparaît assez fréquemment au lieu de la morsure ou de l'inoculation.

La sérosité qu'il contient est de couleur roussâtre, elle renferme des hématies et des globules blancs, elle est due au sérum sanguin extravasé, et aux hémorragies capillaires par lésions de l'endothélium vasculaire.

3° — Actions diverses sur le sang

a) *Coagulation et incoagulabilité.* — Les auteurs avaient éte frappés de ce fait, en apparence inexplicable, que tantôt il y avait coagulation, tantôt incoagulabilité. Qui plus est, Phisalix avait remarqué que le venin de vipère enpêche le sang de chien de se coaguler alors qu'au contraire il est énèrgiqnement coagulant pour celui de lapin, toutefois le coagulum formé se redissout peu à peu, et le sang de lapin dès lors est à son tour devenu incoagulable. Phisalix, ainsi que Delezenne, expliquait cette action du venin de vipère sur le sang de lapin par la destruction des globules blancs. Cette destruction met en liberté deux principes constituants dont les effets sont antagonistes :

Le premier coagulant agirait d'emblée alors que le second, plus tardif dans ses effets, ne manifesterait son action que sur le coagulum formé, le dissolvant et rendant dès lors le sang incoagulable.

Depuis, Calmette a montré que, tout comme le sang de lapin, le sang de chien est coagulé par le venin de vipère, mais que, chez lui, la période d'incoagubilité survient beaucoup plus rapidement.

D'après tout ce qui précède, il est permis de dire que le venin de vipère á une double action sur la

coagulabilité du sang. A une première phase de coagulation — dite phase positive — en succède une deuxième : phase d'incoagulabilité — dite phase négative.

Noc a prouvé qu'il fallait voir là un des résultats de l'action protéolytique exercé sur la fibrine par la toxine vipérique : en effet les venins anticoagulants (Colubridæ) sont très protéolytiques, or après l'action d'un tel poison sur le plasma, ce dernier, mis en présence du venin coagulant d'un Vipéridæ (*vipera aspis*), n'est en rien modifié : le venin du Colubridæ, par son action fibrinolytique, a supprimé ce sur quoi agissait la toxine vipérique. Et la preuve la voici : Si l'on a détruit, auparavant, par une température de 80°, maintenue pendant une demi-heure, le pouvoir protéolytique du poison de Colubridæ, le venin de vipère peut alors coaguler le plasma. Rogers a montré que cette coagulation est, d'ailleurs, fonction de la quantité de venin employé : à doses fortes il y a coagulation massive alors, qu'à doses faibles il y a diminution ou perte de la coagulation.

Tout récemment Houssaye et Sordelli ont expliqué ces différences d'action sur la coagulation des quantités variables de toxine vipérique. Pour ces auteurs le venin de la vipère (en l'espéce l'échidnase) aurait des substances spécifiques d'effet comparable à la thrombine sanguine. Alors qu'à dose forte la coagulation est massive et la mort immédiate, à dose moyenne la coagulation n'est plus que partielle avec une survie de quelques heures. Les doses faibles, enfin, précipitent le fibrinogène, d'une façon gra-

duelle et sans caillot visible, de sorte que le sang, totalement défibriné, devient complètement incoagulable.

b) *Altérations du sang.* — Elles portent à la fois sur les globules rouges et sur les globules blancs.

I. *Globules rouges.* — Argault et Billard, après avoir remarqué que, dans l'envenimation vipérique chez l'animal, les modifications histologiques des hématies sont à peu près nulles (pas de déformation, pas de crénelures, à peine un léger gonflement du globule) constatent l'apparition d'un grand nombre d'hématies nucléées : microblastes et surtout normoblastes, libres ou groupés en plaquettes. Ils rappellent que pareilles constatations furent déjà faites au cours de certaines infections pathologiques ou après un empoisonnement par le chloroforme ou le phosphore.

Hémolyse. — Mais le phénomène le plus important est la destruction des globules rouges et cette destruction est due à la présence d'une hémolysine dans le venin. En effet, si l'on ajoute à un mélange sérum-hématies (de cheval par exemple) quelques gouttes de venin de vipère, on ne tarde pas à voir tout le liquide prendre une couleur rosée : celle-ci est due à la présence de l'hémoglobine, qui, sous l'action du venin, a quitté le stroma globulaire ; un examen microscopique du culot de centrifugation du mélange permet de s'en assurer : les globules rouges sont, en effet, pâlis ou même décolorés. Cette hémolyse, réalisée *in vitro*, a été démontrée chez l'animal par

Auché et Vaillant qui ont constaté que l'hématolyse est rapide, d'intensité proportionnelle à la gravité de l'envenimation et qu'elle persiste pendant 3 ou 4 jours.

Par exemple chez un cobaye, avant la morsure de vipera aspis la numération avait donné : 6.714.600 hématies.

24 heures après la morsure on trouve : 4.665.000.
3 jours » » » 4.318.000.

Quant aux trois points intéressants suivants, nous nous contentons de les signaler ici, nous réservant d'en faire la démonstration au chapitre V de ce travail ; ce sont :

1) l'existence d'une hémolyse dans la sérosité d'œdème (ce qui explique la couleur de celle-ci).

2) La présence dans la sérosité de l'hémolysine venimeuse.

3) La propriété qu'a cette hémolysine de se fixer sur les hématies.

II. *Globules blancs.* — Ils sont détruits par la leucolysine. Comme nous l'avons vu plus haut, au sujet des réactions humorales de l'organisme : à doses massives le venin produit l'hypoleucytose par leucocytolyse, alors que, sous l'effet de doses moindres l'organisme réagit par une hyperleucocytose à type polynucléée.

4° — Congestions et Hémorragies Viscérales

Leur lieu de prédilection est dans la muqueuse gastro-intestinale. En outre, le foie, les reins, la

vessie, les muscles abdominaux et même le cœur et les poumons en sont des sièges encore assez fréquents. Il semble que l'échidnase et l'échidnotovine ont ici leur influence respective : Si l'échidnotoxine agit par son pouvoir vaso-dilatateur, l'échidnase trouve son effet dans sa puissance hémorragipare, son efficacité étant d'ailleurs beaucoup plus considérable que celle de l'échidnotoxine. En effet, les phénoménes hémorragiques sont en corrélation étroite avec les lésions locales : plus un venin aura d'action locale plus intenses seront les congestions et les hémorragies. D'autre part le chauffage à 80° qui détruit l'échidnase et respecte l'échidnotoxine, fait, par là même, disparaître les lésions locales, et atténue dans de grosses proportions les phénomènes congestifs et hémorragiques.

5° — Altérations cellulaires : foie, rein, cellules nerveuses

Pour compléter ce tableau de l'envenimation vipérique expérimentale ajoutons encore que certains éléments cellulaires de l'organisme sont lésés : en particulier ceux du foie et du rein.

Le foie est l'organe le plus touché, protoplasma et noyaux étant plus ou moins attaqués suivant la quantité de venin inoculé. A côté de phénomènes de nécrose, et fréquentes dans les cas d'intoxication prononcée, on trouve de vastes lésions de dégénérescence graisseuse, variables, d'ailleurs, selon la gravité de l'envenimation.

Les altérations des reins portent sur les trois

parties du glomérule « Les vaisseaux du bouquet sont « ectasiés, leurs parois sont quelquefois rompues et « le sang s'est épanché dans la cavité capsulaire. « Celle-ci est remplie d'un exsudat granuleux d'au- « tant plus important que l'intoxication a été plus « lente. Le révêtement épithélial de la capsule de « Bowmann est boursouflée, le noyau se colore mal. » (Calmette).

Dans les tubuli contorti des granulations et des vacuoles apparaissent dans leurs cellules et le noyau devient diffus. Mêmes oblitérations dans les branches de Henle. Enfin dans les tubes droits et les tubes collecteurs les épithéliums sont parfois détachés en bloc et quelques-uns ont leur lumière oblitérée par des cylindres granuleux et des cellules épithéliales (Calmette).

Quant aux lésions des cellules nerveuses, les auteurs ne s'accordent pas. Pour Calmette : les venins de Colubridæ auraient une action très nette, en particulier sur les corps de Nissl (qu'ils désintégreraient), alors que les venins de vipéridæ seraient sans effet. Pour Lamb et Walter K. Hunter, qui ont expérimenté avec les différentes toxines venimeuses, il n'y aurait que quelques altérations très légéres des granulations de Nissl et «... en somme, disent-ils, rien de certain « qui ne puisse exister chez l'animal normal, comme « pour la toxine tétanique. »

6°. — Mécanisme de la mort

Parmi toutes les lésions provoquées par le venin de la vipère chez l'animal, il est difficile de déter-

miner quelle est celle qui a provoqué la mort. A notre avis il faut être éclectique et dire : Le venin de vipère peut tuer l'animal et par les accidents généraux que provoque l'échidnotoxine et par l'action locale due à l'échidnase. « Je puis affirmer d'après mes observations, dit Kauffmann, que les lésions hémorragiques locales causent plus souvent la mort que l'absorption du venin et son transport par le sang dans tous les points de l'économie. »

CHAPITRE III

L'ENVENIMATION VIPÉRIQUE CHEZ L'HOMME

Sommaire

I. **Étude et discussion des faits cliniques.** — *Symptomatologie :* a) *Phénomènes généraux : Torpeur, excitation, syncopes, vomissements, abaissement de la pression artérielle et de la température, congestions et hémorragies viscérales, lésions hépatiques et rénales.* — b) *Phénomènes locaux : Douleurs, œdème, hémorragies interstitielles, caractères de la sérosité, hémolyse.*

II. **Marche de l'envenimation vipérique.** — *Guérison spontanée et par la sérothérapie.* — *Évolution mortelle : Dans l'envenimation suraiguë, dans l'envenimation aiguë, dans l'envenimation chronique.* — *Séquelles.* — *Réveil périodique de manifestations toxiques.* — *Les divers facteurs de gravité de l'envenimation.*

I. — Étude et discussion des faits cliniques

L'intoxication par le venin de vipère, si elle est peu fréquente chez l'homme, n'en offre pas moins ses dangers et nous verrons que les cas mortels ne sont pas rarissimes, avec cette réserve, toutefois, qu'à l'heure actuelle le sérum antivenimeux de Cal-

mette a, pour ainsi dire, supprimé ces derniers. Cette thérapeutique, utilisée par MM. Jacques Parisot et Caussade dans le cas qui est à la base de ce travail, a contribué, pour une très grosse part, à la guérison rapide du malade, quoique son état n'ait jamais été inquiétant. Voyons plutôt l'observation : ce sera faire défiler sous les yeux la symptomatologie clinique de l'envenimation vipérique.

OBSERVATION

C..., ouvrier d'usine, âgé de 25 ans, se promenant le 15 août aux environs de Pont-à-Mousson, est mordu à 16 heures par une vipère qu'il avait voulu ramasser, la croyant morte.

La blessure siège sur le dos de la deuxième phalange de l'index gauche ; on distingue nettement les traces des deux crochets, distantes d'un centimètre. Aussitôt le sujet serre vigoureusement la base de son doigt avec un fil et se fait saigner autant qu'il le peut. La douleur est d'abord minime ; puis au bout de cinq minutes, le patient éprouve une sensation d'engourdissement remontant du doigt vers l'épaule. En même temps, de l'œdème apparaît au doigt et s'étend en moins d'une demi-heure à la main toute entière.

Le malade reprend le chemin de sa demeure ; au cours du trajet, il est pris de douleurs abdominales violentes et de vomissements. Au lit, les douleurs s'atténuent tandis que les vomissements persistent. Vers le milieu de la nuit, le malade s'endort.

16 août. — Au réveil, il constate que l'œdème, continu dans ses progrès, occupe tout le membre supérieur gauche. A 9 heures, il se présente à l'hôpital, et le Dr Hamant, chef de clinique chirurgicale, qui le reçoit, l'adresse au service de M. le Professeur Simon.

Une tuméfaction intense a envahi le membre supérieur et l'épaule. La main et l'avant-bras sont rouges, violacés ; tandis que le bras est encore rosé. L'œdème est dur, douloureux à la pression. Le malade peut à peine soulever son bras.

Les mouvements de la main sont impossibles. Cependant l'état général est assez satisfaisant. C... n'a ni fièvre, ni palpitations, ni dyspnée, et son pouls bat régulièrement à 80. Toutefois il est fatigué, abattu, somnolent et n'urine pas. Constipation.

A 16 heures, on injecte, sous la peau de la cuisse, 20 centimètres cubes de sérum antivenimeux. A 18 heures, première miction : urine claire, peu abondante, contenant de la nucléo-albumine. Seconde miction avec nucléo-albuminurie abondante à 21 heures.

17 août. — Nuit assez bonne, état général stationnaire. Température, 36°4 ; pouls, 72. Les urines augmentent de quantité et ne contiennent plus de nucléo-albumine. Localement, l'œdème a le même volume, mais il s'est quelque peu ramolli, et s'est recouvert sur le dos de la main et le bord cubital de l'avant-bras et du bras de marbrures violettes, avec phlyctènes surajoutées à la face dorsale du poignet. Deuxième injection de 20 cent. cubes de sérum. A la fin de la journée, l'œdème, continuant ses progrès, parvient au niveau de la région pectorale, puis il dépasse la ligne médiane.

Température, 37°1 ; pouls, 76.

18 août. — Nuit satisfaisante. Température, 36° 5 ; pouls, 72. Simple sensation d'endolorissement du membre malade. L'œdème a, d'ailleurs, un peu rétrocédé, surtout au niveau du bras.

En revanche, la main, l'avant-bras et la face interne du bras ont pris une teinte ecchymotique : ici franchement violette, là bleutée ou jaunâtre.

19 août. — Nuit calme. Température 36° 4, mais apparition d'une bradycardie nette (52) avec un peu d'arythmie. Localement, diminution de l'œdème, mais le bras gauche tout entier a pris une teinte jaune en même temps que l'ecchymose a viré au violet bleu ou au jaune verdâtre avec des taches violacées persistant encore sur les parties déclives. En même temps, le malade présente du subictère conjonctival et les urines, hautes en couleur, contiennent de l'urobiline en abondance. La rate et le foie ne sont pas augmentés de volume.

20 août. — L'œdème diminue progressivement. Bradycardie (56).

21 août. — L'œdème a considérablement regressé. La douleur a totalement disparu. Le jeu des diverses articulations est redevenu normal. L'ictère local s'est atténué ; toutefois une teinte ecchymotique jaune verdâtre persiste à la partie supéro-interne du bras et de l'avant-bras, de même que des marbrures à la partie inféro-interne. La bradycardie commence à s'amender (58).

22 août. — L'œdème s'est à peu près résorbé. La peau a repris une coloration presque normale. L'ecchymose est en train de s'effacer. Le subictère conjonctival a disparu. Pouls, 64.

23 août. — Guérison. Le malade a reçu en tout 40 cent. cubes de sérum antivenimeux.

Nous retrouvons ici les mêmes accidents que dans l'envenimation expérimentale : symptômes locaux très précoces : œdème avec hémorragies interstitielles, phlyctènes, et symptômes généraux : vomissements, torpeur, hypotension artérielle, hypothermie.

Nous allons les revoir encore dans les quelques observations cueillies dans la thèse de Rinn, que nous résumons ci-dessous. Ici même les manifestations seront plus nettes et plus variées, les malades n'ayant point été traités par le sérum de Calmette.

a) Observation X de la thèse de Rinn (du Dr Fredet, rapportée par Kaufmann, dans son ouvrage *Les Vipères de France*, p. 42).

...Morsure à l'index de la main droite. Application sur la morsure d'ammoniaque dont on fait ingérer quelques gouttes au patient, ce qui ne l'empêche pas d'avoir une syncope.

Le malade est vu chez lui par un médecin qui constate qu'il

est glacé, que le pouls est imperceptible, le visage bleuâtre et les mouvements respiratoires difficiles à saisir. Application de ligatures à la base de la phalange, au poignet, à l'avant-bras, au coude et au bras en même temps que cautérisation au fer rouge du lieu d'inoculation. Apparition de vomissements alimentaires qui deviennent bientôt de véritables hématémèses. Celles-ci continuent jusqu'au lendemain complétées par des mélœna. Le malade se rétablit petit à petit et peut à peine reprendre son travail deux mois après. « Depuis cette « époque, il se plaint qu'à certains moments le membre blessé « se colore de teintes ecchymotiques qui disparaissent aussi « facilement qu'elles se montrent. »

b) Observation XI de la thèse de Rinn (du Dr Fredet, rapportée par Kaufmann, dans son livre cité plus haut, p. 43).

Un ouvrier se reposant dans la cour d'une maison habitée éprouve tout à coup la sensation d'un corps froid se glissant dans la jambe droite de son pantalon ; il y porte la main et se sent piquer immédiatement au milieu de l'articulation fémoro-tibiale. Effrayé, il se relève, ouvre son pantalon et aperçoit la vipère qui venait de le mordre essayant de se glisser entre la poitrine et la chemise. Il la saisit et l'animal pris, se retourne et le mord à nouveau à la première phalange de l'index de la main droite ; l'ouvrier laisse tomber la vipère qu'il écrase, puis après avoir agrandi la blessure du doigt et fait sourdre de celle-ci quelques gouttes de sang, il essaie de regagner la maison. Mais il est pris de syncope et reste ainsi, d'après ses dires, pendant au moins une heure ; revenu à lui il essaie en vain de regagner l'habitation, même en rampant, il est comme paralysé. On vient enfin à son secours, on le transporte sur un lit et on lui fait boire quelques gouttes d'ammoniaque. Des vomissements séreux, des selles involontaires avec tendance syncopale, le refroidissement des extrémités apparaissent et persistent toute la nuit. Le lendemain un médecin appelé juge son état très grave, ordonne des boissons alcooliques et fait réchauffer les extrémités. Quatre jours après son accident on constatait les lésions suivantes :

État local. — Œdème de tout le membre inférieur droit jusqu'à la région dorsale inférieure. Teinte ecchymotique avec couleur lie de vin ou noirâtre.

Mêmes constatations pour le membre supérieur, sans engorgement des ganglions.

État général. — Le malade est très affaissé, il ne peut essayer de se lever sans être pris de syncope. Le pouls est petit, régulier, très dépressible ; les battements du cœur sont faibles mais réguliers. Le malade ne peut digérer que du lait ou des boissons, tout aliment solide étant immédiatement rejeté. Les urines sont normales, très mousseuses, sans aucune trace cependant de sucre ni d'albumine. Son teint est subictérique.

« Le sang examiné est diffluent, présentant un caillot noir, « s'écrasant sous le doigt, le sérum est plus abondant et plus « coloré. Quant aux globules ils ne semblent altérés ni dans « leur forme ni dans leur nombre. Les leucocytes n'y sont « pas plus nombreux que dans le sang normal. »

La guérison survient lentement, l'œdème et les ecchymoses diminuent peu à peu ; au quinzième jour, le blessé éprouvait encore quelque peine à rester longtemps assis. Intolérance et douleurs gastriques subsistèrent fort longtemps et trois mois et demi après sa blessure, l'ouvrier dans un état de faiblesse considérable ne pouvait encore travailler et souffrait toujours de douleurs gastriques assez violentes.

c) Observation XIII de la thèse de Rinn (du Dr Louis Roché, de Coucy, in *Bulletin de la Société Médicale de l'Yonne*, année 1887, p. 49-55).

Morsure à l'index de la main droite (pulpe de la première phalange). La plaie agrandie est cautérisée avec un mélange d'acide phénique et d'alcool à parties égales. A l'intérieur infusion de sureau très chaude additionnée de rhum et potion à base d'acétate d'ammoniaque et de teinture de cannelle.

Les vomissements apparaissent, l'anxiété est vive, la face vultueuse ; le pouls petit bat à 112, le corps est froid, la voix basse et faible .

Malgré la ligature placée à la base du doigt, l'œdème gagne

l'avant-bras ; des fourmillements douloureux sont perçus non seulement au-dessous de la ligature qu'on a reportée au coude mais encore au-dessus.

Le lendemain l'état est relativement satisfaisant. Le malade a dormi deux heures, il a eu deux vomissements bilieux. Absence presque complète d'urine (quelques cuillerées à peine, en plusieurs fois et avec grande difficulté). Le pouls est remonté à 88. Douleurs dans le membre droit et fourmillements très pénibles.

Les jours suivants la douleur du bras augmente, elle s'accompagne d'une vive souffrance épigastrique, les traits sont crispées, des sueurs froides sont apparues, le malade a eu fort peu d'urines. L'œdème a gagné le bras puis une partie du thorax, accompagnée d'assez nombreuses phlyctènes. Une dyspnée très prononcée est survenue ; le pouls est petit. Des mouchetures sont faites sur l'avant-bras, le bras et la partie du tronc intéressée par l'œdème.

Les symptômes s'amendent alors dans les jours qui suivent; les urines un peu rouges deviennent plus abondantes, les syncopes disparaissent, l'œdème commence sa résorption, seules persistent aussi violentes les douleurs épigastriques.

Une sérosité, d'un jaune safrané et tachant les pièces de pansement coule abondamment des incisions pratiquées. Le Dr Roche frappé de la couleur de cette sérosité, examine les différents points du corps, les conjonctives, la région hépatique et nulle part ne constate trace d'ictère ; le foie n'est pas tuméfié.

En sept jours l'œdème s'est presque complètement résorbé, l'état général est excellent. Seul l'écoulement jaune continue toujours et persistera encore quelque temps : il aura duré neuf jours exactement. « Un mois après, le malade ressentait encore des douleurs tantôt dans le bras, tantôt dans l'avant-bras et était loin d'avoir recouvré la force qu'il possédait auparavant. »

d) Observation XXI de la thèse de Rinn (de M. Viaud-Grand-Marais, *Gazette des Hôpitaux*, Paris 1868, n° 62, p. 246).

Une femme, âgée de 61 ans, est piquée à trois centimètres environ au-dessus de la malléole interne (jambe gauche). En deux heures, l'œdème avait gagné la cuisse.

Cinq heures après l'accident, la malade est anxieuse, agitée, elle respire avec peine, elle a des lipothymies et des nausées suivies de vomissements bilieux. Le pouls fréquent est petit. Entièrement refroidie, elle est couverte d'une sueur glacée. « Ses yeux hagards donnent à sa physionomie une étrange expression de terreur ». Tout le membre mordu est le siège d'une douleur très vive exagérée par la pression.

La plaie est débridée par une incision cruciale ; la succion directe pratiquée à plusieurs reprises ramène une certaine quantité de sang ; on lave la plaie avec de l'ammoniaque dont on administre XX gouttes à l'intérieur. Des frictions aromatiques chaudes sont faites sur tout le corps, des boissons excitantes sont données.

Le lendemain, les symptômes généraux sont exagérés : l'anxiété est extrême, le refroidissement complet. La malade, dans un état d'anéantissement profond, a un pouls misérable ; l'œdème s'est généralisé, le membre gauche devenu énorme est couvert de phlyctènes.

Le jour suivant : « L'œdème a pris une telle extension que « la blessée ne peut plus soulever ses paupières. Elle répond « à peine aux questions qu'on lui adresse, tant est grande sa « torpeur ; son intelligence du reste est affaiblie. Son pouls « est filiforme et intermittent ; il y a une prostration générale « des forces. La malade refuse de prendre le moindre liquide « et accuse une grande douleur dans le côté gauche du « thorax. Ce triste état va en s'exagérant et se termine à « quatre heures du soir par la mort après deux heures de « pénible agonie. »

e) Observation XXVII de la thèse de Rinn (de M. Alba, *Revue Médicale de l'Est*, 1876, p. 187-189).

Le 8 août 1874, un garçon de 9 ans est mordu, vers trois heures de l'après-midi, entre l'index et le médius droit, à la naissance des doigts.

Application d'une ligature au poignet. Une heure environ après l'accident, la plaie a été cautérisée à l'ammoniaque

dont quelques gouttes ont été administrées à l'intérieur. La main et le poignet sont fortement tuméfiés. Il y a eu quelques vomissements ; le malade est anxieux et couvert d'une sueur froide et visqueuse. Température normale, pouls : 85. A ce moment (7 heures du soir) débridement de la plaie, d'où il s'écoule un abondant liquide séro-sanguinolent, suivie d'une cautérisation à l'ammoniaque. Boissons chaudes et stimulantes : rhum, vin chaud à la cannelle, café.

Le 9, à 9 heures du matin, le malade est revu. La nuit a été agitée, il y a eu deux vomissements. L'œdème, de coloration bleuâtre, a envahi tout le bras, s'étendant en avant et en arrière sur le côté droit du thorax ; ce gonflement est très douloureux. Température normale, respiration 24, pouls à 135. Soif vive. Une injection hypodermique d'une dilution ammoniacale à 1/8 est faite au-dessus du sein droit. On pratique des mouchetures sur tout l'avant-bras. Même traitement interne que la veille.

Le 10, visite à 9 heures du matin. La journée de la veille et la nuit ont été mauvaises : anxiété, vomissements, agitation et parfois délire. Malgré les frictions et les boissons stimulentes, l'enfant reste glacé. Les mouchetures donnent un suintement abondant de couleur jaunâtre. A l'endroit de la piqûre, pratiquée la veille pour l'injection, apparaît une escarre de la grandeur d'une pièce de 1 franc. Le gonflement fait maintenant tout le tour du thorax. Sueurs visqueuses ; pouls petit, filiforme, souvent imperceptible vers 160. Respiration à 30.

Le malade meurt vers 6 heures du soir.

De la lecture de toutes ces observations, il ressort nettement que l'envenimation vipérique, si elle varie parfois dans ses symptômes secondaires, est immuable dans ses grandes lignes : on y retrouve toujours la distinction entre les phénomènes locaux et les phénomènes généraux.

A) PHÉNOMÈNES GÉNÉRAUX

Ils sont, nous le savons, sous la dépendance de l'échidnotoxine et se manifestent par des troubles

de la sensibilité, un abaissement de la pression sanguine et de la température, des congestions et hémorragies viscérales.

Les troubles de la sensibilité, quoiqu'existant, chez l'homme, sont moins réguliers dans leurs manifestations que chez l'animal. Alors que chez celui-ci la torpeur est constante, chez l'homme elle est plus rare et paraît même moins fréquente que l'agitation (nous voyons cependant le sujet, dans l'observation C, comme paralysé et ne pouvant faire aucun mouvement). Par contre, chez l'homme les symptômes gastro-intestinaux sont beaucoup plus accusés ; les vomissements sont de rigueur ; douleurs épigastriques et selles involontaires sont fréquemment signalées.

L'abaissement de la pression sanguine trouve ses manifestations chez l'homme dans la faiblesse du pouls (en général accéléré), dans les lipothymies, dans les syncopes. Ces dernières survenant très rapidement, on peut donc dire de la dépression sanguine qu'elle se manifeste aussi vivement chez l'homme que chez l'animal.

La chute de la température se traduit d'elle-même par le refroidissement des extrémités et du malade lui-même; par les sueurs froides, les frissons tant de fois constatés ! Sans avoir été bien évidente dans notre cas elle n'en apparaît pas moins (36°4). Dans les observations que nous avons parcourues, si elle est décelée par ses manifestations, du moins n'en avons-nous pas trouvé les preuves thermométriques. D'ailleurs, et c'est l'avis de Phisalix, abaissement

de la pression et chute de la température sont en étroite corrélation.

Les congestions et hémorragies viscérales sont moins fréquentes ; toutefois dans l'observation A hématémèses et meloena sont mentionnés. Rinn dans sa thèse rapporte d'autres observations dans lesquelles l'on signale des urines rouges avec globules sanguins, des crachats constitués par un mélange de mucosités et de sang noir.

Congestions et hémorragies viscérales ne sont pas entièrement sous la dépendance de l'échidnotoxine ; nous avons vu (page 24) que l'échidnase a même une influence prépondérante sur leur apparition.

B) PHÉNOMÈNES LOCAUX

Ce sont de beaucoup les plus importants, de par leurs manifestations même. L'œdème en est le symptôme primordial et le plus tangible en quelque sorte ; d'apparition très précoce, il a une marche extensive très rapide puisque dans un cas (observation D), 2 heures après la morsure au niveau de la malléole, l'œdème envahissait la cuisse. D'une façon générale, ce gonflement a une tendance à ne pas franchir la ligne médiane ; cependant il n'y a là rien d'absolu et nous voyons dans les deux dernières observations qu'il peut s'étendre à tout le thorax et même se généraliser au point d'empêcher le malade (observation D) d'ouvrir les paupières (n'oublions pas, que, dans ce cas la morsure avait eu lieu au pied !)

Cet œdème s'accompagne de douleurs dans le membre infiltré, qui peuvent apparaître dès la morsure pour s'exacerber par la suite. Variables, parfois ne se manifestant que par un engourdissement ou des fourmillements, elles sont exagérées par les mouvements, la pression du doigt sur l'œdème ; en certains cas même un simple attouchement arrache des cris déchirants au malade. Par son importance l'œdème gêne les mouvements du membre atteint et peut aller jusqu'à les supprimer.

Des taches ecchymotiques, des lividités apparaissent. Le membre lui-même peut tout entier prendre une couleur rose qui passera au jaune plus ou moins vert au bout de quelques jours en même temps que les ecchymoses de rouges violacées qu'elles étaient vireront elles aussi au vert jaunâtre. On note assez fréquemment la présence de phlyctènes. Ces ecchymoses et lividités proviennent d'hémorragies interstitielles provoquées par l'action de dissolution de l'échidnase.

Enfin, dans cet œdème existe une sérosité que nous avons vu s'écouler, abondante par les mouchetures pratiquées (observations C et E). Elle est constituée par du sérum sanguin, des hématies et des leucocytes ; sa couleur est due à la présence de l'hémoglobine mise en liberté, comme nous allons le voir tout à l'heure, par l'action du venin sur les globules rouges. Ces derniers sont fragilisés, ainsi que l'ont montré J. Troisier et Ch. Richet fils, par la fixation de l'hémolysine sur leur stroma et cette fragilité, manifeste pour les globules de la sérosité

d'œdème, peut être obtenue dans le sang, circulant à condition d'utiliser de fortes doses de venin.

En résumé l'envenimation vipérique, chez l'homme comme chez l'animal, se caractérise par des symptômes généraux et des symptômes locaux, qui sont :

a) *Symptômes généraux :* la torpeur ou au contraire l'excitation, les syncopes, les vomissements, la faiblesse du pouls, l'abaissement de la pression sanguine, la chute de la température et les congestions et hémorragies viscérales.

b) *Symptômes locaux :* ils sont, en quelque sorte, synthétisés dans l'œdème considérable qui ne manque jamais qui s'accompagne de douleurs, d'une impotence plus ou moins marquée du membre blessé, d'hémorragies interstitielles et dans lequel on décèle une sérosité d'allure très spéciale.

II. — **Marche de l'envenimation vipérique**

L'envenimation vipérique varie dans l'intensité et la gravité de ses symptômes : ils sont beaucoup plus atténués, à tous point de vue, lors de la guérison obtenue par le sérum qu'en cas de guérison spontanée, et ils prennent, naturellement, leur allure la plus sévère dans les cas suivis de mort.

a) *Guérison par le sérum.* — Dans notre observation le malade mordu le 15 août à 16 heures reçoit exactement 24 heures après sa morsure (le 16 à 16 heures) une première dose de 20 c. c. de sérum. Les effets ne tardent pas : les urines apparaissent ;

la nuit du 16 au 17 est assez bonne. Le lendemain (17) seconde injection de 20 c. c. de sérum : le 18, après une nuit satisfaisante, l'œdème commence à rétrocéder, le malade n'accuse plus qu'un léger endolorissement dans le membre mordu : la température est à 36°4, le pouls à 72. L'amélioration continue rapide et la guérison est complète le 23. Huit jours après la morsure les symptômes de l'envenimation vipérique avaient disparu et cependant la première injection de sérum avait été tardive (24 heures). Il est juste d'ajouter, cependant, qu'abandonnée à elle-même, l'intoxication ne semblait pas devoir revêtir des caractères de bien haute gravité.

b) *Guérison spontanée.* — Les symptômes sont beaucoup plus accusés : l'algidité est manifeste, le pouls petit, les vomissements copieux, l'œdème plus accentué, plus douloureux. La guérison ne survient qu'au bout d'un temps très long, après une véritable convalescence. Voyons plutôt des exemples :

Observation A : 2 mois après la blessure le malade peut à peine reprendre son travail.

Observation B : 15 jours après la morsure le blessé avait encore quelque peine à rester longtemps assis, il conservait des douleurs, de l'intolérance gastrique. Au bout de 3 mois et demi il était encore trop faible pour reprendre ses occupations.

Observation C : L'envenimation vipéridique se fait encore sentir un mois après son début : il existe toujours, à cette époque, des douleurs dans le bras

et l'avant-bras et le malade est loin d'avoir recouvré la force qu'il possédait auparavant.

c) *Mort.* — L'évolution des symptômes peut enfin être encore beaucoup plus intense et plus rapide et se terminer par la mort. (Bien entendu il n'est point question ici de sujets traités par le sérum de Calmette, d'ailleurs nous ne connaissons aucun cas qui se soit terminé tragiquement, tout au moins en ce qui concerne l'envenimation vipérique).

L'analyse des observations mortelles, en particulier celles rapportées par Rinn dans sa thèse, permet de considérer trois éventualités dans la marche de l'évolution fatale :

1° *Mort dans l'envenimation suraiguë.* — Elle survient en quelques heures. En voici des exemples (in thèse Rinn).

a) Fillette de 11 ans, mordue à la malléole externe de la jambe gauche : morte deux heures après.

b) Garçon de 9 ans, mordu au ventre : mort 3 heures après.

c) Homme de 47 ans, mordu au-dessus du sein gauche : mort 12 heures après.

La généralisation a été excessivement rapide ; peut-être même y a-t-il eu inoculation intra-veineuse, la morsure intéressant une veinule ou un capillaire. L'organisme n'a pas eu le temps de lutter.

2° *Mort dans l'envenimation aiguë.* — Elle se produit au bout de quelques jours : 3 dans les observations C et D que nous avons résumées plus haut ;

dans d'autres cas signalés par Rinn elle a eu lieu les 4e, 5e, et même 7e jour.

L'intoxication n'a pas été générale d'emblée, il y a eu lutte de l'organisme.

3° *Mort dans l'envenimation chronique.* — Le blessé, après sa morsure, ou bien décline de plus en plus et finit par succomber, ou bien, après une guérison apparente, meurt brusquement, sans qu'aucune autopsie ait encore dévoilé la lésion à laquelle il a succombé.

Rinn, dans sa thèse, donne deux cas de mort par envenimation chronique progressive : dans l'un l'issue fatale est survenue au 60e jour, dans l'autre au bout de 18 mois.

L'organisme a été profondément intoxiqué et c'est un véritable empoisonnement lent qui conduit le sujet à la cachexie et à la mort.

L'issue fatale (nous ne parlons que des cas suraigus et aigus) survient par syncope, dans le coma ou par asphyxie. Parfois dans l'envenimation aiguë on note une atténuation de certains symptômes : ainsi dans une observation (XXV de la thèse de Rinn) un amendement très marqué s'était manifesté dans les symptômes généraux, alors que l'œdème continuait sa marche envahissante : la mort par asphyxie, se produisait le 7e jour. Dans une autre (observation XXVI de la thèse de Rinn) c'était au contraire les symptômes locaux qui s'étaient amendés : l'œdème de la face et du cou avait notablement rétrocédé quand survint la mort dans le coma.

Quant à départager ce qui revient à l'échidnotoxine et à l'échidnase dans le mécanisme de la mort, il n'y faut point songer. Si, dans les deux dernières observations ci-dessus, on constate que l'issue fatale s'est produite après une amélioration des symptômes généraux alors que dans l'autre, au contraire, c'étaient les symptômes locaux qui s'étaient amendés, on n'en est pas autorisé pour cela à conclure que dans le premier cas la mort a été provoquée par l'échidnase et dans le second par l'échidnotoxine : tout au plus peut-on y voir une action prépondérante de l'une ou de l'autre. De sorte qu'il nous semble logique de conclure que : la mort est bien souvent, pour ne pas dire toujours, la résultante des actions de l'échidnotoxine et de celle de l'échidnase.

Mortalité dans l'envenimation vipérique. — Facteurs de gravité. — Pour Fontena la mortalité consécutive à la morsure de la vipère est de 1 pour 100 ; Viand Grand Marais donne le chiffre de 4 pour 100 et il détermine en même temps quels sont les facteurs de gravité. Ils dépendent, naturellement, et du serpent mordeur et du sujet mordu.

1) Serpent mordeur. — La vipera aspis est plus dangereuse que la pélias qui dispose de moins de venin. Chez le même animal, suivant qu'il aura mordu depuis plus ou moins longtemps, il y aura plus ou moins de poison dans ses glandes. L'état de jeûne a une grosse influence : il augmente la toxicité du venin dans de très fortes proportions (elles peuvent atteindre au rapport de 1 à 10 d'après Calmette).

Enfin il est patent qu'une plus grande quantité de toxine sera inoculée dans deux morsures que dans une.

2) Sujet mordu. — La gravité diffère avec l'âge, l'état du sujet et la partie atteinte (Rinn-Rinn et Thiry).

a) *Age.* — Les enfants et les vieillards sont beaucoup moins résistants que les adultes. Si nous prenons les observations rassemblées par Rinn, nous voyons que : sur 8 enfants de 6 à 11 ans mordus, il y a eu 8 morts ; même proportion pour les deux cas d'envenimation vipérique chez des vieillards de plus de 60 ans. La proportion tombe à 5 % chez les sujets âgés ds 13 à 55 ans.

b) *Etat du sujet.* — L'époque des règles, la grossesse constituent des conditions fâcheuses, sans que toutefois, pour cette dernière il y ait cause absolue d'avortement.

c) *Partie atteinte.* — Les blessures siégeant à la poitrine, au ventre, au visage ont une gravité beaucoup plus grande que celles des membres. Enfin si la partie atteinte est protégée par des vêtements ou si la morsure n'est que toute superficielle, il est évident que, la quantité de venin étant minime, l'envenimation sera moins dangereuse.

Séquelles, Réveil périodique de manifestations toxiques. — La guérison peut parfois ne pas être parfaite et laisser des séquelles comme dans l'observation XXXVI de Rinn où le blessé conserve une paralysie du bras mordu.

Signalons enfin, dans certain cas (sans vouloir expliquer la cause de cette périodicité) le retour, chaque année à l'époque de la morsure, de certains symptômes : gonflements, douleurs, taches livides se produisant sur le membre qui a été blessé, et parfois même : anxiété, nausées.

CHAPITRE IV

ÉTUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE DE L'ENVENIMATION LOCALE. L'HÉMOLYSE

Sommaire

I. **Existence d'une hémolysine dans le venin de vipère et dans les venins en général.** — *Rappel de l'hémolyse in vitro et chez l'animal. — Etude des faits d'envenimation locale : Caractères évolutifs de la sérosité d'œdème, son pouvoir hémolytique. — Fixation de l'hémolysine sur les hématies. — Production d'un ictère hémolytique local (ictère hémolysinique). — Analogie avec les hémolysines parasitaires et microbiennes.*

II. **Mécanisme de l'action hémolytique du venin de vipère et des venins en général.** — *Historique et évolution de la question de l'hémolyse par les venins.*

III. a) **L'hémolyse par le venin est une action diastasique.** — *Conditions d'action du venin. — Sa réactivation.*

b) **Rôle de la lécithine.** — *Constitution de la substance hémolytique. — Intervention des sels de Calcium.*

IV. **Actions de certaines substances sur le pouvoir hémolytique.** — *Substances favorisant l'hémolyse. — Substances entravant l'hémolyse. — Action activante de certains sérums anormaux humains.*

I. — Existence d'une hémolysine dans le venin de vipère et dans les venins en général. — Fixation de l'hémolysine sur les hématies

Dans le chapitre de l'envenimation expérimentale nous avons montré qu'il existe une hémolysine dans le venin de vipère : le venin en présence de globules rouges et de sérum hémolyse les hématies : cette action in vitro a été constatée chez l'animal, en particulier par Auché et Vaillant-Hovius (page 44).

Chez l'homme, la présence dans l'œdème d'une sérosité roussâtre avait attiré l'attention des auteurs. Ainsi Roché relatant un cas d'envenimation vipérique (observation C de ce travail), concluait par ces lignes : «... Mais ce que je tiens surtout à signaler, ce que je « n'ai lu nulle part, dans les observations compul- « sées, c'est cet écoulement jaune safrané qui a eu « lieu, sans ictère dans les autres points du corps, « par les sacrifications que j'avais pratiquées. » Rinn, de son côté, terminait le paragraphe de sa thèse relatif à l'étude des lésions locales produites par le venin de vipère, par ces mots : « L'œdème, par la consistance de son liquide est très particulier. Sa coloration peut être expliquée par la présense des principes colorants du sang, mais ce n'est là qu'une hypothèse. »

Cette hypothèse restait à vérifier. Si l'analogie des symptômes de l'envenimation chez l'homme et chez l'animal permettait de supposer chez l'homme l'action hémolytique constatée chez l'animal, encore fallait-il

le démontrer. Ce fut le but des expériences ci-dessous, faites sur notre malade.

Le premier fait a été la mise en évidence d'une hémolyse dans la sérosité d'œdème. — Celle-ci, après centrifugation, était de couleur groseille, alors que le sérum de la circulation générale avait sa teinte normale. La dissolution des hématies ne résultait pas d'une hémolyse par fragilité globulaire, car les globules rouges et de la sérosité et du sang circulant étaient doués de résistance normale, l'hémolyse commençant dans la solution de chlorure de sodium à 4,60 pour 1.000 et étant complète dans la solution à 3,60 pour 1.000.

Le second fait a été la mise en évidence d'une substance hémolysante dans la sérosité d'œdème. — Ainsi qu'il résulte des deux expériences suivantes :

a) Sérosité : 30 gouttes + hématies de la circulation générale, déplasmatisées : 1 goutte, à l'étuve à 37° = hémolyse.

b) Sérum de la circulation générale : 30 gouttes + hématies de la circulation générale, déplasmatisées : 1 goutte à l'étuve à 37° = pas d'hémolyse.

Enfin le 3e fait a été la découverte de la fixation de cette hémolysine sur les hématies. — Ainsi que le démontrent les deux nouvelles expériences ci-dessous :

a) Sérum de la circulation générale : 30 gouttes + hématies de la sérosité, lavées : 1 goutte, à l'étuve à 37° = hémolyse.

b) Sérum de la circulation générale : 30 gouttes + hématies de la circulation générale déplasmatisées : une goutte, après contact avec la sérosité pendant une heure, puis lavées, à l'étude à 37° = Hémolyse.

La conclusion s'impose : *Dans l'envenimation vipérique chez l'homme, l'hémolysine du venin existe dans la sérosité d'œdème et cette hémolysine jouit de la propriété de se fixer sur les globules.*

Production d'un ictère hémolytique local. — Ces constatations biologiques vont nous permettre d'expliquer les variations de couleur de la peau du membre infiltré et de la sérosité elle-même.

En maints endroits, chez les auteurs, il est parlé de la couleur jaune verdâtre des téguments et de l'évolution tinctoriales des ecchymoses. Dans notre observation nous avons noté les variations de teinte du bras mordu et des ecchymoses : de rose la coloration de la peau du bras est passée au jaune verdâtre, les ecchymoses ont viré du rouge, au rouge violacé, au violet et au vert jaunâtre. Quant à la sérosité elle-même, du rose elle a évolué vers la teinte groseille puis est devenue couleur madère progressivement foncé. De toute évidence ces aspects spéciaux de la peau et de la sérosité sont des conséquences de la fonte des globules : l'hémoglobine épanchée se transforme peu à peu en pigments biliaires ; ce qu'il nous fut, d'ailleurs, facile de vérifier dans notre cas par la réaction de Gmelin qui se

montra fortement positive dans la sérosité d'œdème.

Il y a là une transformation du sang analogue à celle que subissent les épanchements hémorragiques des séreuses.

G. Guillain et Troisier, en effet, après avoir montré dans l'hémothorax traumatique la présence, dans la plèvre, de pigments biliaires normaux, ont étudié la formation de ces pigments biliaires dans les hémorragies des diverses séreuses ; dans l'hémothorax traumatique, les pleurésies hémorragiques, dans le liquide céphalo-rachidien à la suite d'hémorragies méningées. Ils ont démontré que l'organisme, consécutivement à des extravasions sanguines, produit des hémolysines qui, se fixant sur les globules, les fragilisent et au contact du sérum, les dissolvent : la formation des pigments biliaires se fait par l'hémolyse, en dehors du foie. Frouin l'a prouvé en constatant, après centrifugation, une réaction de Gmelin fortement positive 53 fois sur 178 liquides céphalo-rachidiens et péritonéaux sanglants examinés.

G. Guillain et Troisier ont, en outre remarqué que les hémolysines fabriquées localement peuvent impressionner les hématies de la circulation générale en se fixant directement sur elles ou s'y fixant seulement au niveau des organes hématopoiétiques. « ...C'est ce syndrome clinique, disent-ils, que nous avons considéré comme un *ictère hémolytique local* cette dénomination signifiant que la formation des pigments biliaires et que la coloration des tissus et humeurs sont limitées à une région de l'organisme. » Pour ces auteurs, l'hypothèse la plus plausible, pour

expliquer la genèse de cette transformation locale de l'hémoglobine, est la continuation des effets de l'hémolysine.

Tous ces faits nous les avons trouvés dans les actions exercées localement par le venin de vipère ; ce sont : la présence d'une hémolysine, sa fixation sur les hématies, les variations de couleur des téguments et de la sérosité, la preuve par la réaction de Gmelin de l'existence de pigments biliaires dans cette sérosité ; le tout limité au membre mordu. Nous pouvons donc conclure :

Que l'échidnase par son hémolysine détermine un véritable ictère hémolytique local (ictère hémolysinique).

Toutefois, chez notre malade, l'hémolyse locale ne s'est pas manifestée seulement dans la région blessée, elle a également exercé une répercussion sur l'organisme entier. C'est en effet à la résorption et au passage dans la circulation des produits formés localement qu'il faut rapporter la genèse du subictère et de l'urobilinurie : l'absence de réaction spléno-hépatique, d'hématies granuleuses, d'anémie globulaire et d'hémolysine dans le sang circulant écartent l'hypothèse qu'on pouvait formuler d'un ictère hémolytique général. Cette dernière éventualité cependant n'est pas impossible, à priori : le poison hémolytique peut passer dans la circulation générale, du fait soit de sa rétention locale incomplète soit de son abondance ; d'autre part nous avons vu plus haut que G. Guillain et Troisier ont remarqué que les hémolysines formées localement peuvent impressionner les hématies de la circulation

générale, se fixer sur elles, les fragiliser et les rendre, par là même, plus sensible à l'action autohémolytique de la rate. Telle est l'explication que l'on pourrait donner de l'ictère général survenant au cours de l'envenimation vipérique et signalé par Viand-Grand-Marais.

Analogie avec les hémolysines parasitaires et microbiennes. — Ce pouvoir hémolytique du venin de vipère et des venins en général, est un point commun avec les toxines microbiennes (nous l'avons déjà signalé page 28). Talqwist en effet a isolé une hémolysine des anneaux de bothriocéphale ; Allessandrini a obtenu le même résultat en opérant sur les glandes de l'ankylostomum duodenale. Quant aux hémolysines microbiennes elles sont nombreuses : hémolysine du tréponème de la syphilis, de l'hématozoaire de Laveran, tétanolysine, staphylolysine, typholysine, diphtérolysine, etc... Mais leur action, pour la plupart n'a été constaté qu'in vitro. La mieux connue, en même temps qu'une des seules qui produisent l'hémolyse *in vivo* est la streptocolysine. Toutes sont thermostabiles (parasitaires et microbiennes) et se fixent sur les hématies : nous savons qu'il en est de même de l'hémolysine vipérique et partant de l'hémolysine des venins en général. Toutes, sans distinction, sont très résistantes à la chaleur : d'après Morgenroth une température de 100° maintenue pendant 30 minutes ne suffit pas à les détruire.

L'induction des effets constatés pour l'hémolysine

vipérique aux hémolysines des venins en général est basée sur les constatations faites par Noc. Il a démontré :

1° Que tous les venins sont hémolytiques, à des degrés divers cependant, allant par gradation descendante des Colubridæ aux Crotalinés.

2° Que les hémolysines des venins sont de nature très voisine sinon identique puisque toutes forment des combinaisons avec la lécithine (lécithides) et que le sérum préparé avec un seul venin est antihémolysant pour le venin d'un grand nombre d'espèces, pour ne pas dire toutes.

II. — **Mécanisme de l'action hémolytique des venins**

Historique et évolution de la question de l'hémolyse par les venins. — Dès 1860 Weir Mitchell et Reichert avaient signalé la destruction des globules rouges par le venin de Crotale : pour ce faire ils mélangeaient du sang au venin ou déposaient une goutte de la toxine venimeuse sur le mésentère d'une grenouille préalablement disposé pour l'examen microscopique. Mais ce n'est qu'après les recherches de Simon Flexner et Noguchi en 1902 que la question est en quelque sorte, nettement posée. Ces auteurs démontrent :

1° Que les globules rouges sont hémolysés par le venin en présence d'un sérum sanguin quelconque.

2° Que les hématies, préalablement lavées et cen-

trifugées pour les débarasser du sérum qu'elles contenaient, mises en présence du venin dans la solution d'eau physiologique, ne sont plus hémolysées. *Il faut la présence du sérum pour que l'action hémolytique se produise ;* en effet si on ajoute à la solution d'eau physiologique quelques gouttes d'un sérum quelconque l'hémolyse apparaît.

Pour expliquer ce phénomène ils se basent sur la théorie d'Ehrlich au sujet des sérums bactériolytiques : le venin contiendrait une substance à double affinité (ambocepteur) se fixant d'une part sur le globule rouge et d'autre part sur une substance du sérum qui serait le « complément » nécessaire à l'action hémolytique.

La même année Calmette détruit cette conception tout au moins en ce qui concerne le rôle du complément. Opérant sur des globules de cheval il démontre que le sérum normal chauffé à 62° (température à laquelle l'alexine est détruite) permet l'hémolyse. Qui plus est les sérums frais (alexiques) retardent ou entravent les phénomènes hémolytiques quand on les ajoute en excès. D'où la conclusion : *D'une part il existe dans le sérum une antihémolysine naturelle thermolabile ; d'autre part l'hémolyse n'est pas due à l'union venin-complément* (puisque celui-ci est détruit à 56°) *mais à l'union du venin et d'une substance indéterminée contenue dans le sérum et thermostabile. Ensuite il démontre la curieuse propriété qu'ont les hématies de fixer le venin :* des globules rouges, lavés, sont mis en présence d'une toxine venimeuse pendant quelques minutes, puis soumis à

des lavages et centrifugations successives afin d'éliminer toutes traces de venin dissous ; on ajoute alors quelques gouttes d'un sérum normal chauffé à 62° : l'hémolyse se produit (nos recherches biologiques ont montré que dans l'envenimation chez l'homme il y a également fixation de l'hémolysine sur les hématies). Phisalix presque en même temps corroborait ces expériences.

Nous voilà donc en présence des faits précis suivants : *L'hémolysine du venin jouit de la propriété de se fixer sur les hématies et, par son union avec une substance indéterminée d'un sérum quelconque (même chauffée au-dessus de 56°) déclenche l'hémolyse.* Dès lors, si le terme d'ambocepteur est encore permis pour le venin, du moins faut-il supprimer celui d'alexine pour le sérum.

En 1903 Pr. Kyes trouve que cette substance indéterminée du sérum n'est autre que la lécitine. Si au mélange venin-hématies, on ajoute, au lieu de sérum, 0cc5 d'une solution de lécithine à 1 pour 10.000 dans l'eau salée physiologique on s'aperçoit que les globules rouges sont hémolysés, et le mécanisme de l'action hémolytique est identiquement le même que celui observé avec le sérum. Bien plus il est alors facile d'expliquer pourquoi certains globules rouges, comme ceux de rats par exemple, sont hémolysés quand, après lavage, on les met directement en présence de venin, c'est parce qu'ils sont riches en lécithine, et qu'une partie de cette lécithine libre peut s'unir au venin pour déterminer l'hémalyse

sans présence de sérum. Kyes l'a prouvé et après lui Auché et Vaillant-Hovius.

Dans l'hémolyse par les poisons venimeux la lécithine jouerait donc le rôle d'une alexine alors que le venin lui-même serait l'ambocepteur : nous avons déjà vu que ce n'était pas ainsi qu'il fallait interpréter le phénomène. *Kyes démontre en effet qu'il y a là une véritable combinaison chimique, en parvenant à isoler la substance hémolysante qui n'est autre qu'un lécithide comparable à ceux obtenus par la combinaison de la lécithine avec diverses matières albuminoïdes.* Ce lécithide est hémolysant pour toutes les espèces de globules et l'hémolyse est beaucoup plus rapide qu'avec le mélange extemporané venin-lécithine : il diffère totalement de ses deux principes constituants :

a) du venin dont il n'a en aucun degré la toxicité. Chauffé à 100° pendant 6 heures il conserve intact son pouvoir hémolytique alors qu'une même température détruit le venin en une demi-heure. Enfin le sérum de Calmette a beaucoup moins d'influence sur lui que sur la toxine venimeuse.

b) de la lécithine en ce que, à l'inverse de celle-ci, il est insoluble dans l'éther mais soluble dans l'eau.

Cette théorie fut battue en brèche par un certain nombre d'auteur (Von Dundern et Coca, Carlo Bezzola) sans qu'aucun d'eux ait pu réussir à la ruiner. Bien au contraire, elle a subsisté, et c'est en s'appuyant sur elle que, dans son livre paru en

1907, Calmette explique l'action hémolytique des venins.

En 1909 Bang repart à l'attaque de la conception de Kyes : l'action de la lécithine, dit-il, n'est pas prouvée : l'emploi d'un produit du commerce peut conduire à des erreurs, du fait même des impuretés qu'il peut contenir. De la lécithine commerciale il a réussi à isoler plusieurs fractions dont les deux principales sont : une lécithine inactive et une céphaline active ; malheureusement il a du renoncer à préparer la céphaline pure, d'où il conclut qu'il est impossible de démontrer à quelle impureté de la lécithine commerciale est due l'action activante sur le venin : l'activateur reste donc à découvrir. A la suite de nouvelles recherches il conclut en 1910 en attribuant le pouvoir hémolytique du venin à une fonction acide.

Quoiqu'il en soit de ces controverses un fait indubitable n'en restait pas moins acquis au bénéfice de la théorie de Kyes : c'était que ce dernier avait réussi à obtenir des lécithides avec tous les venins hémolytiques qu'il avait pu étudier. Il était donc logique d'admettre avec Calmette que, dans tout venin, existe un groupe lécithinophile.

Mais ces termes de lécithide, de groupe lécithinophile, cette combinaison chimique dont dépend l'hémolyse, cadrent mal avec ce que nous savons des venins : nous ne sommes pas habitués à voir dans ceux-ci des actions comparables à des actions chimiques mais bien plutôt à y trouver des phénomènes analogues à ceux des diastases par exemple. En un

mot : si, comme les expériences le prouvent, le mélange venin-sérum aboutit à la formation d'une substance hémolysante, le lécithide, le mécanisme invoqué pour expliquer cette formation n'est pas pour satisfaire l'esprit : il semble qu'il doive y avoir une action toute autre qu'une combinaison chimique. C'est ce qu'ont démontré les expériences de C. Delezenne et Mlle Ledebt.

III. — **L'hémolyse par le venin est une action diastasique**

Dans toutes les expériences faites ci-dessus le mode opératoire était le suivant : le mélange venin-sérum était fait soit en présence des globules rouges soit aussitôt avant ; on constatait ainsi que le pouvoir hémolytique, énergique pour les fortes doses de venin, diminuait parallèlement à celles-ci pour disparaître à partir d'une certaine quantité.

Delezenne et Mlle Ledebt procèdent différemment. Ils mettent en présence du venin et du sérum de cheval et abandonnent le tout, pendant un temps variable, à la température du laboratoire ou dans une étuve à 40, 50° et seulement alors ils ajoutent des globules rouges :

Quelle que soit la dose de venin employée, les mélanges acquièrent toujours à un moment donné un pouvoir hémolytique très intense et d'une intensité sensiblement égale pour les mélanges faibles et pour les mélanges forts. Le maximum d'effet est d'autant plus vite atteint que la quantité de venin est plus

considérable et que la température, à laquelle fut soumis le mélange venin-sérum, se rapproche plus d'un optimum. Ces résultats peuvent être obtenus avec des doses de toxine venimeuse 200 et même 500 fois inférieures à celles qui restaient sans effet dans la technique expérimentale adoptée avant Delezenne et Mlle Ledebt. D'où la conclusion par ces auteurs :

« ... Ces faits nous permettent d'affirmer :

« 1° Que *le venin agit comme un catalyseur en* « *l'espèce une diastase* capable de libérer, aux dépens « de certains matériaux du sérum une substance « douée de propriétés hémolytiques propres.

« 2° Que cette action est considérablement dimi- « nuée par la présence des globules. »

La substance hémolytique formée est soluble dans l'alcool et l'eau, elle résiste à l'ébullition et n'est pas neutralisée par le sérum de Calmette.

A la fin de l'expérience, le venin peut être retrouvé en entier, puis, séparé, reproduire, dans les mêmes conditions, une nouvelle et même réaction.

Si l'on abandonne le mélange hémolysant venin-sérum à lui-même on voit disparaître petit à petit le pouvoir hémolytique, et cela d'autant plus rapidement que la dose de venin a été plus considérable et la température plus proche d'un optimum. Toutefois cette seconde réaction est beaucoup plus lente que la première (celle qui a abouti à la formation des propriétés hémolysantes). Le mélange devenu inactif est doué d'un pouvoir inhibiteur sur l'action hémolytique

souvent égal à celui du sérum antivenimeux et qui disparait à une température de 75, 80°. Enfin il est possible à la fin de cette seconde réaction, ou de récupérer la toxine venimeuse en entier ou de réactiver le mélange par l'addition d'une certaine quantité de sérum neuf (dans ce cas il y a plutôt une nouvelle action du venin sur le nouveau sérum).

En résumé, de ce qui précède, on peut conclure :

Un mélange de venin et de sérum, abandonné pendant un temps variable à une température propice acquiert toujours, quelle que soit la quantité de venin employé, un pouvoir hémolytique qui passe par un maximum pour décroître et disparaître. Il est toujours possible, à quelque période de la réaction que ce soit, d'isoler du mélange le venin en entier et de recommencer avec lui une nouvelle et même expérience.

La toxine venimeuse n'agit donc point par ses principes constituants, mais par sa présence : c'est là le propre de l'action des diastases.

Rôle de la lécithine. — L'action diastasique étant démontrée il restait à vérifier que c'était bien sur la lécithine qu'elle se manifestait. Pour ce faire Delezenne et Mlle Ledebt eurent l'idée de s'adresser au vitellus de l'œuf, substance très riche en lécithine (à qui on ne pouvait plus cette fois reprocher ses impuretés). On fait agir un milligramme de venin de cobra (le plus homolytique de tous les venins) sur deux jaunes d'œufs dans un volume total de 100 c. c. de liquide (par addition d'eau salée physio-

logique). On constate alors que le vitellus acquiert des propriétés hémolytiques qui se développent plus ou moins rapidement selon la quantité de venin employé et la température à laquelle fut soumis le mélange, ce qui est en tout point comparable avec la première partie de la réaction venin-sérum.

La substance obtenue a identiquement les mêmes caractères, la même solubilité que celle obtenue avec le mélange venin-sérum.

C'est bien un dérivé de la lécithine car l'on voit celle-ci diminuer dans le vitellus.

Comme pour le mélange venin-sérum, ce n'est pas une combinaison chimique, car à la fin de l'expérience il est possible de retrouver le venin en entier, avec toutes ses réactions.

La seule différence est, qu'à l'inverse du mélange venin-sérum, le mélange venin-vitellus conserve indéfiniment son pouvoir hémolytique.

Constitution de la substance hémolytique. — Les auteurs purent isoler cette hémolysine du vitellus : elle ne diffère pas beaucoup de la lécithine : « c'est une lécithine, disent-ils, dont la molécule ne renferme plus d'acides gras saturés ». Ils l'appellent « lysocithine ».

Delezenne et Fourneau en donnèrent la composition chimique : le produit appelé lysocithine est l'anhydride de l'éther monopalmito phosphoglycérique de la choline. Des éthers de la choline, de composition chimique très voisine, préparés synthétiquement se sont montrés hémolytiques, presque au même degré

(Mlle Ledebt). Les sels, en particulier ceux de calcium, des lécithines impures du commerce favorise l'action du venin sur la lécithine ; et leur présence doit, probablement, être indispensable pour la réaction, ce qui expliquerait les irrégularités constatées dans l'obtention du produit hémolytique avec la lécithine commerciale.

Intervention des sels de calcium. — Un seul point restait obscur : c'est cette différence, entre l'hémolysine du mélange venin-sérum qui disparaît peu à peu et celle du mélange venin-vitellus qui persiste indéfiniment.

Une remarque importante avait été faite : la diminution du pouvoir hémolytique du mélange venin-sérum, s'accompagnait d'un léger trouble, qui allait s'accentuant, pour apparaître en fin précipité quand le pouvoir hémolytique avait disparu. Isolé et analysé ce précipité fut reconnu, comme presqu'exclusivement formé par des savons calciques (palmitate et stéarate de calcium).

On était dès lors autorisé à penser que les sels de calcium n'étaient pas étrangers à la diminution des propriétés hémolysantes, et que leur suppression dans le sérum verrait le pouvoir hémolytique rester égal à lui-même, ce qui fut réalisé par l'utilisation de sérum soumis à la dialyse. En effet le pouvoir hémolytique, avec un tel sérum, apparaît puis arrive à son maximum mais cette fois s'y maintient (il en est exactement de même que pour le mélange venin-vitellus). Si l'on rend alors au mélange les pro-

duits qui sont passés à la dialyse ou mieux encore si l'on ajoute ces produits au mélange venin-vitellus, la contre-partie apparaît éclatante : le pouvoir hémolytique disparaît peu à peu en même temps que se forme le précipité « du à la mise en liberté des « acides gras saturés (palmitique et stéarique) qui « s'unissent à la chaux du sérum pour donner préci- « sément les savons calciques » (Delezenne).

Les expériences qui précèdent ont été, sans exception, vérifiées par Delezenne et M^lle^ Ledebt avec tous les venins dont ils ont pu disposer. On peut admettre, jusqu'à preuve du contraire, que *le pouvoir hémolytique des venins est dû à une action diastasique s'exerçant sur la lécithine du sérum et de certains globules.*

Action de certaines substances sur le pouvoir hémolytique. — Toutes les substances qui renferment de la lécithine telles que : la bile, le lait chauffé, la céphaline, sont capables d'activer le pouvoir hémolytique des venins.

D'autres au contraire ont la propriété d'entraver ou d'empêcher l'hémolyse : ce sont, entre autres, le citrate de soude, le chlorure de calcium, la cholestérine.

O. Gengou a étudié le pouvoir antihémolytique du citrate de soude et a donné la proportion nécessaire à son action : dès que celle-ci atteint 2.1% l'hémolyse ne se produit plus.

H. Vincent, C. Dopter et Billet ont montré que le chlorure de calcium qui favorise l'action des hémo-

lysines bactériennes entrave au contraire celle des venins.

La cholestérine enfin est douée d'un pouvoir anti-hémolytique très marquée. Dans les mélanges venin-sérum ou venin-vitellus, ce serait, non point le venin qui fixerait la cholestérine, mais la substance hémolysante elle-même (la lysocithine) et cette fixation se ferait molécule à molécule et en milieu aqueux seulement (Delezenne et Fourneau).

Activation du pouvoir hémolytique des venins par certains sérums humains anormaux. — Si l'on ajoute à un mélange venin-hématies lavées du sérum humain normal, on constate une très faible hémolyse et parfois même rien. Mais par contre si l'on utilise le sérum de tuberculeux, la dissolution des globules rouges apparaît intense. Pareil fait a été signalé avec les sérums des malades atteints de syphilis, de méningite cérébro-spinale, chez les addisoniens, les déments, les paralytiques généraux. Pour Calmette, cette propriété d'activer le venin est due, entre autres, à la lécithine dont il se fait une décharge dans l'organisme et dont le sérum contient une proportion beaucoup plus considérable qu'à l'état normal.

CHAPITRE V

THÉRAPEUTIQUE DE L'ENVENIMATION VIPÉRIQUE

Sommaire

I. **Thérapeutique spécifique.** — *Sérothérapie : historique. — Sérum de Calmette : sa préparation, son efficacité. — Sérum polyvalent.*

II. **Thérapeutique adjuvante.** — *Moyens tendant à retarder ou à empêcher l'absorption du poison.*

III. — *Règles générales à suivre en cas d'envenimation vipérique.*

I. — Thérapeutique spécifique

A l'heure actuelle il existe un traitement spécifique de l'envenimation vipérique : c'est la sérothérapie antivenimeuse de Calmette : aussi doit-on l'employer dans tous les cas, automatiquement pour ainsi dire.

Dès 1887 Sewal avait montré qu'on peut, en injectant à des pigeons des doses de venin d'abord minimes puis progressivement plus fortes, rendre ces animaux, pourtant très sensibles, réfractaires à des

quantités de venin 10 fois supérieures à la dose mortelle. En 1889 Kaufmann obtenait le même résultat en employant le venin de vipère de France. Calmette en 1892 démontre qu'on peut, par des inoculations successives de venin chauffé, conférer aux animaux un certain degré de résistance à des doses sûrement mortelles. Les recherches se poursuivent et en 1894 les résultats se précisent (Phisalix et Bertrand, Kaufmann, Calmette) ; les auteurs prouvent :

Qu'on peut en vaccinant des cobayes ou des lapins, avec certaines précautions, leur conférer un degré d'immunité vraiment solide contre le venin ; que des animaux vaccinés contre le venin de cobra supportent impunément des doses sûrement mortelles de venin de vipère ou d'autre serpents venimeux (Calmette).

Pour Phisalix et Bertrand (qui expérimentaient avec du venin de vipère) la méthode de choix consiste en une injection de 4 milligrammes de venin chauffé à 75° pendant 5 minutes, et, 48 heures après, on inocule la même dose de venin, cette fois sans être chauffé (cette quantité tue le cobaye témoin en 6-8 heures).

Sérum antivenimeux de calmette (1)

Sa préparation. — Pour réaliser la vaccination des animaux en expérience, Calmette employe une toute autre méthode (qui d'ailleurs a prévalu). Il injecte d'abord de petites doses de venin mélangées à

(1) Nous avons fait dans ce paragraphe, les plus larges emprunts au livre de M. Calmette : Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie. Masson et Cie 1907.

des quantités égales d'une solution d'hypochlorite de chaux à 1 %. On augmente peu à peu la quantité de venin tout en diminuant progressivement la proportion d'hypochlorite : les injections sont répétées tous les 3 ou 4 jours en surveillant attentivement le poids de l'animal (s'il survient de l'amaigrissement, on suspend les inoculations pour les reprendre quand le poids est redevenu normal). On supprime l'hypochlorite après la quatrième injection, et l'on inocule directement une demi-dose mortelle de venin pur, puis 3 ou 4 jours après les 3/4 d'une dose mortelle et enfin 3 ou 4 jours après une dose mortelle. Si les animaux résistent on peut alors pousser activement la vaccination et augmenter la quantité de venin injecté chaque fois, en tâtant la susceptibilité de l'organisme par les variations de poids. En 3 mois on peut ainsi vacciner un lapin contre 20 doses mortelles, en 6 mois on fait supporter facilement 100 doses mortelles, et le sérum se montre alors doué de propriétés antitoxiques énergiques, aussi intenses que celles observées chez les animaux vaccinés contre la diphtérie ou le tétanos, par exemple.

Le mode opératoire était trouvé, il ne restait qu'à expérimenter sur un animal capable de fournir une quantité beaucoup plus considérable de sérum que le lapin. Calmette s'adressa au cheval. Le procédé opératoire est identique à celui employé chez le lapin. On peut compter qu'en moyenne, il faut un délai de 16 mois pour obtenir un sérum antitoxique : à ce moment l'animal supporte sans réaction 2 grammes de venin sec de cobra, soit 80 fois envi-

ron la dose mortelle. On pratique alors 3 saignées, espacées chacune de 5 jours, et on récolte ainsi une vingtaine de litres de sang. L'animal est laissé au repos pendant trois mois, avec une nourriture réconfortante, et durant cette période, à deux reprises, on lui injecte 2 grammes de venin : le pouvoir antitoxique du sérum se maintient ainsi à peu près au même titre.

Le sérum une fois récolté, est soumis à des épreuves destinées à mesurer son pouvoir curatif et préventif : « Un sérum antivenimeux peut-être consi-« déré comme utilisable lorsqu'un mélange de 1 c. c. « de sérum avec un milligramme de venin de cobra, « ne produit aucun accident d'envenimation chez le « lapin, et lorsque 2 c. c. de sérum, injectés préven-« tivement à un lapin de 2 kilogr. environ, par voie « sous cutanée, lui permettent de résister 2 heures « après à l'inoculation, également sous cutanée, de « 1 milligramme de venin. » (Calmette). Le sérum qui a satisfait à ces épreuves est réparti, avec toutes les précautions habituelles d'asepsie, dans des flacons stérilisés de 10 c. c. ; sans addition d'aucun antiseptique. Pour assurer une conservation prolongée on chauffe les flacons, hermétiquement bouchés, dans un bain-marie à la température de 58° pendant une heure et on répète cette opération 3 jours de suite. Le sérum ainsi préparé garde intacte sa valeur antitoxique pendant environ deux ans. Un autre procédé pour conserver (d'une façon presque indéfinie) le sérum antivenimeux consiste à le dessécher et à l'enfermer dans des tubes de verre scellés à la lampe.

Chaque tube contient ordinairement une dose de 1 gramme qu'au moment de l'emploi on dissout dans 10 c. c. d'eau bouillie et refroidie.

Efficacité du sérum. — Elle n'est plus à démontrer aujourd'hui. Calmette, à la fin de son livre a recueilli des observations provenant de tous les points du globe et qui sont le livre d'or de la sérothérapie antivenimeuse : les bienfaits du sérum y éclatent à chaque page. En France l'intoxication par le venin de vipère, sans revêtir la haute malignité de certaines morsures des serpents exotiques, n'en est pas moins capable de se terminer parfois par la mort : or malgré nos recherches il nous a été impossible de trouver un seul cas mortel dans tous ceux (rapportés par les auteurs) qui furent traités par le sérum de Calmette. On l'a vu réussir dans des cas considérés comme désespérés, où son emploi semblait devoir être trop tardif : telle par exemple cette observation rapportée par Calmette lui-même, dans son livre :

Enfant de 8 ans, mordu le 26 mai 1904 vers 10 heures du matin, à l'annulaire droit. Le petit malade n'est vu que 7 heures après : son état général est très mauvais : il ne peut plus tenir sur ses jambes ; il est indifférent à tout et pousse simplement quelques gémissements quand on l'examine. Le pouls, très faible, est dépressible, irrégulier, les extrémités sont froides, il n'y a pas eu d'émission d'urines. On lui injecte alors, presque en désespoir de cause, 20 c. c. de sérum antivenimeux de Calmette. Dès le lendemain l'état général est meilleur : le pouls, quoiqu'encore faible, est moins irrégulier ; le petit malade a uriné 200 gr. ; il est plus éveillé et répond même aux questions. Le 28 mai l'amélioration persiste : le pouls se relève, les urines réapparaissent. Le 29, l'œdème commence sa résorption et la guérison survient alors rapidement.

De tels faits se passent de commentaires !

Arthus étudiant l'efficacité du sérum antivenimeux démontre :

1° Que le sérum manifeste son action instantanément : une injection dans une veine d'un mélange venin de cobra-sérum antivenimeux au moment même de sa préparationne détermine aucuns accidents alors que bien souvent ils se sont déjà manifestés avec le venin seul moins de 15 secondes après l'inoculation intraveineuse. — Une solution de fibrinogène est préparée de telle sorte que l'adjonction d'une quantité déterminée de venin de cobra la coagule presque instantanément : on la répartit alors dans deux tubes : dans l'un on ajoute du sérum antivenimeux puis, tout de suite après, le venin de cobra : la coagulation ne se fait pas, alors qu'elle existe dans le tube témoin.

2° Que les sérums antivenimeux neutralisent les toxines venimeuses même fixées sur les éléments anatomiques sensibles : Deux lapins, trachéotomisés, reçoivent chacun 2 milligrammes de venin de cobra, on maintient la pression artérielle et, par là, l'hématose au moyen de la respiration artificielle : 30 minutes après l'injection, il n'y a plus aucun mouvement respiratoire spontané chez les deux lapins. On injecte alors dans les veines :

au 1er 5 c. c. de sérum antivenimeux ;

au 2^{me} 5 c. c. de sérum de cheval.

La respiration artificielle, naturellement, est continuée. Deux à trois heures après les injections, le premier lapin commence à avoir des mouvements

respiratoires spontanés et bientôt il peut respirer seul. Quant au second, 8 heures après l'injection, malgré la respiration artificielle il est encore inerte.

Sérum polyvalent. — Tout d'abord on avait cru à la non spécificité du sérum antivenimeux, c'est-à-dire qu'un sérum préparé avec le venin de cobra, par exemple, était tout aussi bien curatif ou préventif pour le venin d'autres espèces que pour celui de cobra. Ce n'est vrai qu'en partie. Nous savons que les venins se rangent en deux grandes classes les venins neurotoxiques presque dépourvus d'action locale, les venins hémorragipares pauvres en neurotoxine. Le sérum antivenimeux préparé avec le venin neurotoxique de cobra sera très efficace contre tous les venins neurotoxiques, mais son action sera beaucoup moins manifeste (quoique existante d'ailleurs) avec les venins hémorragipares des crotalinés. D'où la nécessité de préparer, comme l'a fait d'ailleurs Calmette, un sérum antivenimeux polyvalent. La chose est facile : le cheval vacciné contre le venin de cobra n'est pas long à supporter de fortes doses d'un venin fortement hémorragipare, comme celui de Lachesis par exemple, et en quelques mois on arrive à obtenir le sérum polyvalent désiré.

II. — Thérapeutique adjuvante

La sérothérapie, quoique si efficacement bienfaisante, ne doit pas faire oublier les autres procédés thérapeutiques qui peuvent aider à son effet. Il est

des cas, d'ailleurs, où le sérum antivenimeux fait défaut, il faut donc, en attendant celui-ci ou même en son absence complète, instituer un traitement. Celui-ci aura pour but :

1° D'empêcher ou de rendre plus difficile l'action du venin ;

2° De combattre les effets du poison déjà absorbé

I. Moyens propres à empêcher ou à rendre plus difficile l'absorption du venin. Ce sont :

a) La compression du membre mordu, à l'aide d'un lien quelconque, le plus près possible de la morsure, entre celle-ci et la racine du membre.

b) Le débridement de la plaie, pour faire sortir la plus grande quantité possible de venin, au besoin par la succion directe.

c) L'emploi en lavages et en injections hypodermiques des substances chimiques capables de neutraliser le venin : permanganate de potasse, chlorure d'or, hypochlorite de chaux.

II. Moyens propres à combattre les effets du venin déjà absorbé :

Leur action est très aléatoire et même l'administration d'alcool, d'ammoniaque, de morphine ou d'éther serait, pour certains auteurs (Calmette), plus nuisible qu'utile. Restent donc les moyens agissant sur les émonctoires : muqueuse gastro-intestinale, rein, peau. Purgatifs et diurétiques sont bien dangereux, car nous avons vu que les reins et la muqueuse gastro-intestinale sont souvent touchés par le venin : mieux vaut s'en abstenir. Quant aux

sudorifiques rien ne s'oppose à leur emploi : ce sont les boissons chaudes abondantes telles que café, thé et tous les moyens physiques capables de réchauffer le malade.

Cependant, en raison de l'importance et de la gravité du processus d'hémolyse, il y a grand intérêt à introduire dans le traitement de l'envenimation vipérique des substances capables d'entraver l'action hémolytique du venin et de renforcer la résistance des hématies : le chlorure de calcium et la cholestérine sont les plus indiquées.

III. — **Règles à suivre en cas d'envenimation vipérique chez l'homme**

Pour conclure : en pratique le traitement d'une morsure de vipère chez l'homme comprend les indications suivantes :

Ligaturer le membre entre sa racine et la morsure, le plus près possible de celle-ci. Le lien devra être fortement serré, toutefois il ne faudra pas oublier que, trop longtemps maintenue, la ligature entraînerait les plus fâcheuses conséquences en compromettant la vitalité des tissus.

Débrider la morsure par une ou plusieurs incisions, la faire saigner pour entraîner la plus grande quantité possible de venin, au besoin même par la succion.

Laver la plaie avec un des produits chimiques réducteurs du venin suivants : permanganate à 1 %, chlorure d'or à 1‰, hypochlorite de chaux à 2 %.

Employer ces mêmes substances et au même taux en injections hypodermiques dans le trajet de la morsure et autour de celle-ci, en remontant assez haut.

Coucher le malade, le réchauffer, lui administrer des boissons abondantes (café, thé) pour le faire transpirer. Lui donner du chlorure de calcium ou de la cholestérine.

Enfin et surtout pratiquer la sérothérapie : Si les accidents ne sont pas graves, si la morsure est récente, si la thérapeutique locale a été bien appliquée, une première dose de 10 c. c. inoculée dans la peau du flanc sera suffisante, tout au moins momentanément. En cas de doute il ne faut pas craindre de dépasser cette quantité et d'aller jusqu'à 20 et 30 c. c. : le sérum n'est pas toxique.

Mais si les phénomènes sont graves, si la vie du malade semble en danger, aucune hésitation n'est permise : à la dose de 10 et même 20 c. c. l'injection intraveineuse s'impose.

CONCLUSIONS

1° Il y a une grande analogie entre venins, toxines parasitaires et surtout microbiennes. Ils sont comparables par la complexité de leur constitution, par les actions diverses qu'ils exercent, à doses infimes, sur les différents tissus de l'économie et par les réactions humorales qu'ils engendrent (hypoleucocytose dans les cas mortels ou très graves, hyperleucocytose à forme polynucléée pour les doses moindres) ; ces réactions humorales caractérisées par l'hyperleucocytose conduisent, pour tous, à la vaccination et à l'immunité, d'où découle la sérothérapie.

2° Echidnase et échidnotoxine sont les deux principes actifs du venin de vipère. De l'action de l'échidnotoxine dépendent les symptômes généraux : syncopes, vomissements, abaissement de la pression sanguine et de la température. L'échidnase détermine les lésions hémorragiques et locales. Parmi celles-ci l'hémolyse, constatée *in vitro* et chez l'animal était admise chez l'homme sans avoir été démontrée. D'après nos expériences on peut conclure :

1° Il y a hémolyse locale.

2° Le pouvoir hémolytique de la sérosité d'œdème est dû à la présence de l'hémolysine du venin de vipère.

3° L'hémolysine du venin de vipère jouit de la propriété de se fixer sur les globules rouges humains.

4° L'hémolyse aboutit à une transformation de l'hémoglobine en pigments biliaires, comme nous l'a montrée la réaction de Gmelin fortement positive avec la sérosité d'œdème. Il y a là des phénomènes absolument analogues à ceux constatés dans les hémorragies des séreuses : on peut donc dire que le venin de la vipère, par son hémolysine, détermine un véritable ictère hémolytique local (ictère hémolysinique).

3° A l'heure actuelle la thérapeutique spécifique de l'envenimation vipérique chez l'homme est la sérothérapie antivenimeuse. Mais il y a grande utilité à employer un sérum soit polyvalent, soit préparé avec le venin de vipère ou d'une espèce très voisine, les sérums antivenimeux de Colubridæ n'ayant que peu d'action sur les lésions locales de la toxine vipérique. Toutefois il nous semble qu'il y aurait grand intérêt, en raison de l'importance et de la gravité des processus hémolytiques, à renforcer la résistance des hématies par l'administration des substances qui entravent les phénomènes hémolytiques, en particulier le chlorure de calcium et la cholestérine, sans oublier, cependant qu'il n'y a là qu'une thérapeutique adjuvante, la sérothérapie restant le seul traitement véritablement efficace de l'envenimation vipérique.

Vu :

Nancy, le 3 février 1920.

Le Président de la Thèse,
SIMON.

Vu :

Nancy, le 3 février 1920.

Le Doyen,
E. MEYER.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 6 février 1920.

Le Recteur de l'Académie,
Ch. ADAM,
Membre de l'Institut.

BIBLIOGRAPHIE

Arthus (M.). — Physiologie comparée des intoxications par les venins de serpents. (*Arch. internat. de physiol.*, Liège et Paris, 1911, pp. 285-316).

— Etude sur le venin des serpents. (*Arch. internat. de physiol.*, 1912, pp. 162-177 et pp. 271-288).

— Les venins. (*Revue générale des sciences pures et appliquées*, 1914, pp. 99-105).

— Venins antivenins. (C. R. Société de Biologie, 4 juillet 1914).

Argault et Billard. — Sur l'apparition des globules rouges nucléés au cours de l'envenimation par la vipère. (Compte-rendus de la Société de Biologie, 1910).

Auché et Vaillant-Hovius. — Altérations du sang produite par les morsures des serpents venimeux. (*Archives de méd. expér. et d'anat. path.*, Paris, 1902, pp. 221-256).

Bang (J.). — Kobragift und Hæmolyse. (*Biochem. Zeitschr.*, 11 juillet 1908, pp. 521-537).

— Kobragift und Hæmolyse. (*Biochem. Zeitschr.*, 3 février 1910, pp. 463-498).

Bezzola (Carlo). — Ueber die Bezichung zwischen Lecithin und Serum komplement bei der Hæmolyse durch Kobragift. (*Centralbl. für Bakteri.* I Origin , 27 mars 1908, pp. 433-438).

Billard (G.). — Anaphylaxie du cobaye pour l'hémorragine du venin de vipère. (C. R. Société de Biologie, 1910).

Boleslawa-Stawska. — Etude sur le venin de cobra. (*Arch. internat. de physiol.*, p. 473).

Calmette (A.). — Immunisation artificielle des animaux contre le venin des serpents et la thérapeutique expérimentale des morsures venimeuses. (C. R. Société Biologie, 1894, pp. 120-123).

— Propriété du sérum des animaux immunisés contre le venin des serpents. Thérapeutique de l'envenimation. (C. R. Académie des Sciences, 27 mars 1894).

— Sur le mécanisme de l'immunité contre les venins. (*Annales Institut Pasteur*, 1898, p. 343).

— Sur l'action hémolytique du venin de cobra. (C. R. Acad. des Sciences, 1902, p. 1446).

— L'hémolysine des venins de serpents. (*Bulletin Institut Pasteur*, 1907).

— Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse. (Masson et Cie, Paris, 1907).

— Sur la mise en évidence de lipoïdes libres dans le sérum par l'activation du venin de cobra (en particulier au cours de l'infection tuberculeuse). (Berlin, klinis. Woche, 16 mars 1914).

Dalmont (H.). — Le venin des serpents. (*Thèse*, Paris, 1905-06, n° 241).

Delezenne (C.). — Sur l'existence d'une kinase dans le venin des serpents. (C. R. Société Biologie, 1902).

Delezenne (C.) et Fourneau (F.). — Constitution du phosphatide hémolysant provenant de l'action du venin de cobra sur le vitellus de l'œuf de poule. (*Bull. de la Société chimique de France*, mars 1914).

Delezenne (C.) et Mlle Suzanne Ledebt. — Action du venin de cobra sur le sérum de cheval. Ses rapports avec l'hémolyse. (C. R. Académie des Sciences, 1911, pp. 790-792).

— Formation de substances hémolytiques et de substances toxiques aux dépens du vitellus de l'œuf soumis à l'action du venin de cobra. (C. R. Académie des Sciences, 1912, t. II, p. 81).

— Nouvelles contributions à l'étude des substances hémolytiques dérivées du sérum et du vitellus de l'œuf soumis à l'action des venins. (C. R. Académie des Sciences, 1912, t. II, p. 1101).

Dungern (V.) et Coca. — Ueber Hæmolyse dùrch Schlangen kift. (*Münch. méd. Woche*, 1907, p. 2317).

Flexner et Noguchi. — Snake venoms in relations to hemolysin and toxicity. (*Journal of experim. medicin.*, Washington, 17 mars 1902).

— The Constitution of snake venoms and snake sera (Univers. of Pensylv. *Médical Bulletin*, novembre 1902).

Froin (G.). — Hématolyse, pigments biliaires et cellule hépatique. (*Gazette des hôpitaux*, 18 janvier 1906).

Gauthier (A.). — Toxines microbiennes et animales, Paris, 1896.

Gengou (O.). — Etude de l'action empêchante du citrate de soude sur l'hémolyse par le venin de cobra. (C. R. Société Biologie, 1907, pp. 409-411).

Guillain (G.) et Troisier (J.). — Physiologie pathologique de l'hématome pleural. La biligénie hémolytique locale. (*Semaine médicale*, 24 mars 1909, p. 133).

— La formation des pigments biliaires par hémolyse dans les séreuses. Contributions à l'étude des ictères hémolytiques locaux. (*Revue de médecine*, juin 1909, p. 459).

— Du rôle des hémolysines en pathologie. (Congrès français de médecine, Lyon, 1911).

Houssaye (B.-A.) et Sordelli (A.). — Action des venins de serpents sur la coagulation du sang *in vivo*. (C. R. Société Biologie, 1919, p. 1029).

Kaufmann. — Les vipères de France, 1889.

— Du venin de la vipère. (*Mémoire à l'Académie de Médecine*, 1889, t. XXXVI).

— Action du venin et du sang de la vipère aspic sur la pression artérielle. (C. R. Société Biologie, 1896).

Kyes (Pr.). — Ueber die Isolierung von Schlangenkift Lecithiden. (Berlin, klinis. Woche, 19 octobre 1903 et 26 octobre 1903).

Lamb (G.) et Walter K. Hunter. — On the action of venoms of différent species of poisonous snakes on the nervous system. (*The Lancet*, 1904, pp. 20-22).

Lannoy. — Sur l'action protéolytique des venins. (C. R. Société Biologie, 1902, p. 401).

— Contribution à l'étude des phénomènes nucléaires de la secrétion (cellules à venin, cellules à enzymes). (*Thèse*, Paris, 1903, n° 1138).

Ledebt (Mlle Suzanne). — Contribution à l'étude biologique des venins. (*Thèse* doctorat ès sciences, Paris, 1914).

Lumière (C.) et Nicolas (J.). — Action de l'air liquide sur les venins. (*Province médicale*, 21 sept. 1901).

Maisonneuve. — Expérience établissant la longue conservation de la virulence des venins de serpents. (C. R. Acad. des Sciences, 1896, t. I, p. 514).

Morgenroth (J.) et Kaya (R.). — Ueber Toxolecithide. (*Biochem Zeitschs*, 1910 pp. 88-119).

Noc (F.). — Sur quelques propriétés physiologiques des différents venins de serpents. (*Annales Institut Pasteur*, 1904, p. 387).

Noguchi (H.). — The photodynamic action of eosin and erythrosin upon snake venoms. (*Journ. of exper. Medicine*, 1916, pp. 252-267).

Parisot (J.) et Caussade (L.). — Intoxication par le venin de la vipère. Recherches pathogéniques et cliniques. (*Progrès médical*, n° 43, 25 octobre 1919).

Phisalix (C). — Action du filtre de porcelaine sur le venin de vipère. Séparation des substances toxiques et vaccinantes. (C. R. Académie des Sciences, 1896, t. I, p. 1439).

— Atténuation du venin de vipère par les courants à haute fréquence. Nouvelle méthode de vaccination contre les venins. (C. R. Société de Biologie, 1896, p. 233).

— Venins et animaux venimeux dans la série animale. (*Revue scientifique*, 1897, pp. 97-104, 195-201, 329-335).

— La cholestérine et les sels biliaires vaccins chimiques du venin de vipère. (C. R. Académie des Sciences, 6 décembre 1897 et C. R. Société de Biologie, 1897).

— Venin et coagulabilité du sang (C. R. Société de Biologie, 1899, pp. 834-837).

— Nouvelles observations sur l'echidnase (C. R. Société de Biologie, 1899, p. 659).

— Relations de parenté entre nos deux espèces de vipères (*aspis* et *berus*). Utilité des caractères physiologique dans la classification. (*Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle*, 1902, p. 102).

— Etude comparée de l'hématolyse chez le chien et le lapin. (C. R. Académie des Sciences, 1902, p. 257).

— Action du venin de vipère sur le sang de chien et de lapin. C. R. Société de Biologie, 1902, pp. 1.067-1.070).

— Les venins considérés dans leur rapport avec la biologie générale et la pathologie comparée. (*Revue générale des Sciences pures et appliquées*, 1903, p. 1.250).

— Influence des radiations de radium sur la toxicité du venin de vipère (C. R. Société de Biologie, 19 4, p. 377. C. R. Académie des Sciences, 1904, p. 526. C. R. Société de Biologie, 1905, p. 366).

Phisalix (C.). — Sur un nouveau caractère distinctif entre le venin des Colubridæ et des Viperidæ. (C. R. Société Biologie, 1904, pp. 486-488).

Phisalix (C) et Bertrand. — Atténuation du venin de vipère par la chaleur et vaccination du cobaye.(C. R. Académie des Sciences, 1894, pp. 288-291).

— Sur la propriété antitoxique du sérum du sang des animaux vaccinés contre le venin de vipère. (C. R. Société Biologie, 1894, pp. 111-113).

— Sur les effets de l'ablation des glandes à venin chez la vipère. (C. R. Société Biologie, 1894, pp. 747-749).

Portier (P. et Richet (C. . — De l'action anaphylactique de certains venins. (C. R. Société Biologie, 1902, pp. 170-172).

— Nouveaux faits d'anaphylaxie ou sensibilisation aux venins par doses réitérées. (C. R. Société Biologie, 1902, pp. 170-172).

Rinn (P.). — Le venin des vipères françaises. Envenimation et sérothérapie antivenimeuse. (*Thèse* Nancy, 1905-06).

Rinn (P.) et Thiry (G.). — Le venin des vipères françaises. (*Province Médicale*, 1913, pp. 342-344).

Rogers (L.). — On the Physiological action and antidotes of Colubrine and Viperine Snake venoms. (Analyse de l'article in *Revue Scientifique*, 1904).

Troisier (J.) et Charles Richet fils). — La fragilité globulaire au cours de l'intoxication par le venin de Cobra. (C. R. Société de Biologie, 1911, p. 319).

Viaud-Grand-Marais. — Dictionnaire Encyclopédique des *Sciences Médicales* : Article : Serpents venimeux, 3e série, t. IX, pp. 317-417).

Vincent (H.), Dopter (C.) et Billet. — Influence du chlorure de calcium sur les hémolysines bactériennes (C. R. Société Biologie, 1906).

Wehrmann (C.). — Contribution à l'étude du venin des serpents. (*Annales* Institut Pasteur, 1898, p. 510).

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS 5

CHAPITRE I. — **Etude générale des venins.** 7

I. *Généralités.* — Classification zoologique. et physiologique. — Glandes venimeuses et appareil d'inoculation 8

II. *Etudes des venins en général.* — Définition. — Constitution chimique. — Réactions chimiques. — Action des agents chimiques et physiques. — Conservation des venins 11

III. *Actions générales des venins.* — Actions diastasique, protéolytique, cytolytique, bactériolytique. — Agglutinine, Leucolysine, Hémolysine. — Effets des diastases sur les venins . . 16

IV. Réactions générales de l'organisme vis-à-vis des venins. — Rôle des globules blancs : hyperleucocytose. — Vaccination. — Immunité. — Sérothérapie. — Anaphylaxie 21

V. *Analogie avec les toxines vermineuses parasitaires et microbiennes.* 27

VI. *Etude comparée des effets et de la toxicité des venins.* — Symptomatologie de l'envenimation par les Colubridæ. — Symptomatologie de l'envenimation par les Vipéridæ. — Facteurs de gravité 29

CHAPITRE II. — **Le venin de la vipère. — L'envenimation expérimentale.** 33

Pages

I. *Etude du venin de la vipère.* — Composition chimique. — Principes constituants. — Toxicité du sang et du sérum de vipère 33

II. *L'envenimation expérimentale.* — Symptomatologie. — Phénomènes généraux et locaux. — Actions sur le sang. — Congestions et hémorragies viscérales. — Altérations cellulaires. — Mécanisme de la mort. 37

Chapitre III. — **L'envenimation vipérique chez l'homme.** 49

I. *Etude et discussion des faits cliniques.* — Observations. — Symptomatologie. — Phénomènes généraux et locaux. 49

II. *Marche de l'envenimation vipérique.* — Guérison spontanée et par la sérothérapie. — Mort. — Séquelles. — Réveil périodique de manifestations toxiques. — Facteurs de gravité . . . 61

Chapitre IV. — **Etude physio-pathologique de l'envenimation locale. — L'hémolyse.** 69

I. *Existence d'une hémolysine dans le venin de vipère et dans les venins en général.* — Caractères évolutifs de la sérosité d'œdème, son pouvoir hémolytique. — Fixation de l'hémolysine sur les hématies. — Production d'un ictère hémolytique local (ictère hémolysinique). — Analogie avec les hémolysines parasitaires et microbiennes 70

II. *Mécanisme de l'action hémolytique du venin de vipère et des venins en général.* — Historique et évolution de la question. 76

III. a) *L'hémolyse par le venin est une action diastasique.* — Conditions d'action du venin, sa réactivation. 81

b) *Rôle de la lécithine.* — Constitution de la substance hémolytique. — Intervention des sels de calcium. 83

IV. *Action de certaines substances sur le pouvoir hémolytique.* — Substances favorisant l'hémo-

Pages

lyse, substances l'entravant. — Action activante de certains sérums anormanx humains. . . . 86

Chapitre V. — **Thérapeutique de l'envenimation vipérique.** 87

I. *Thérapeutique spécifique.* — Sérothérapie : Historique. — Sérum de Calmette : sa préparation, son efficacité, sérum polyvalent. 89

II. *Thérapeutique adjuvante.* — Moyens tendant à empêcher ou retarder l'absorption du venin. . 95

III. *Règles générales à suivre en cas d'envenimation vipérique* 97

Conclusions 99

Nancy. — Anc. Imprimerie Vagner, rue du Manège, 3.